

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1933-1934

N° 4

**Contribution à l'Etude Pharmacologique
de quelques Glucosides Cardiotoniques
(Ouabaïne, K. Strophanthine, Cymarine
et Convallamarine)**

THÈSE

**pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)**

présentée et soutenue le 1934

PAR

André BEAUNE

JURY { MM. A. GORIS, Président.
LAUNOY, Professeur.
J. RÉGNIER, Agrégé.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

Contribution à l'Etude Pharmacologique
de QUELQUES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES
(Ouabaïne, K. Strophantine, Cymarine et Convallamarine)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1933-1934

N° 4

Contribution à l'Etude Pharmacologique
de quelques Glucosides Cardiotoniques
(Ouabaïne, K. Strophantine, Cymarine
et Convallamarine)

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue le

1934

PAR

André BEAUNE

JURY

MM. A. GORIS, Président.

LAUNOY, Professeur.

J. RÉGNIER, Agrégé.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUERIN, Doyen, O. $\star$, $\S$ I.

P. LEBEAU, Assesseur, O. $\star$, $\S$ I.

P. DESPORT, Secrétaire, $\star$, $\S$ I.

PROFESSEURS

MM. GUERIN, O. $\star$, $\S$ I.....	Botanique générale.
BEHAL, Membre de l'Institut, G. O. $\star$, $\S$ I.	Chimie organique.
PERROT, O. $\star$, $\S$ I.....	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIERE, O. $\star$, $\S$ I.....	Zoologie.
LEBEAU, O. $\star$, $\S$ I.....	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, $\star$, $\S$ I.....	Chimie analytique.
GORIS, $\star$, $\S$ I.....	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. $\star$, $\S$ I.....	Physique.
DAMIENS, $\star$, $\S$ I.....	Chimie minérale.
HERISSEY, O. $\star$, $\S$ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, $\star$, $\S$ I.....	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, $\star$, $\S$ I.....	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, $\star$, $\S$ I.....	Toxicologie.
LAUNOY, O. $\star$, $\S$ I.....	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. $\star$, $\S$ I.

Professeurs honoraires : MM. DELEPINE, O. $\star$, $\S$ I. et GUERBET, $\star$, $\S$ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, $\star$, $\S$ I.....	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. $\star$, $\S$ I.....	Pharmacodynamie.
DELABY, $\star$, $\S$ I.....	Minéralogie.
PICON, $\S$ I.....	Chimie minérale.
BACH, $\S$ I.....	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, $\star$, $\S$ A.
PICON, $\S$ I.
MASCRE, $\S$ I.
FLEURY, $\S$ I.

MM. BACH, $\S$ I.
BEDEL, $\S$ I.
REGNIER, $\S$ I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, $\S$ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année.....	Chimie générale.
FLEURY, $\S$ I. et REGNIER, $\S$ I. : agrégés, chargés des travaux de Chimie analytique.	
SOUÈGES, $\S$ I.....	Micrographie.
LEROUX, $\S$ I.....	Physique.
DEVAL, $\star$, $\S$ I.....	Microbiologie.
DELABY, $\star$, $\S$ I., PICON, $\S$ I. et MASCRE, $\S$ I. : agrégés, chargés des travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, $\S$ I.



A MES PARENTS

A MA FEMME, A MON FILS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie

Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

Hommage de respectueuse reconnaissance
pour avoir bien voulu accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu de Paris

Homage de respectueuse et profonde
gratitude au Maître éminent qui nous a ac-
cueilli avec tant de bienveillance dans son
laboratoire.

Contribution à l'Étude Pharmacologique
de QUELQUES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES
(Ouabaïne, K. Strophantine, Cymarine et Convallamarine)

Introduction

Les médicaments héroïques cardiaques, sous quelque forme qu'on les utilise, demeurent, en raison de leur toxicité élevée, des phénomènes d'intolérance et d'accumulation qu'ils provoquent, d'un maniement difficile. Aussi, pharmacologues et chimistes ont cherché à substituer à la Digitale et aux Strophantus, des produits nouveaux dont la toxicité plus faible et l'élimination plus rapide rendraient leur emploi moins délicat. Deux de ces substances, la convallamarine, glucoside amorphe du muguet, déjà connue depuis longtemps, et la cymarine, récemment isolée de l'Apocynum Cannabinum ont suscité, au cours de ces dernières années, un intérêt particulier en clinique ; ce sont leurs propriétés pharmacodynamiques que nous avons eu au début de ce travail l'intention de préciser.

D'autre part, les étroites parentés chimiques, entre la cymarine et les glucosides strophantiques (ouabaïne, strophantines) mises en évidence à la suite des importants travaux de chimie végétale publiés, soit par JACOBS et ses collaborateurs, soit par WINDAUS semblaient faire prévoir pour tous ces glucosides des propriétés physiologiques identiques ; les essais expérimentaux entrepris dans cette

direction n'ont pas confirmé pleinement cette hypothèse. Au contraire, ces composés glucosidiques de structure chimique très voisine, ont montré dès l'abord une électivité très différente pour les diverses parties du système cardiovasculaire, et, même sur des organes peu différenciés tels que le cœur isolé des poïkilothermes, leurs effets sont loin d'être superposables.

C'est ainsi que nous avons été amené à étudier d'une façon systématique, comparativement aux strophantines, la cymarine et la convallamarine, nous efforçant plus spécialement de localiser aussi exactement que possible le point d'attaque de ces différents produits. En conséquence, nous avons dû entreprendre un certain nombre d'essais physiologiques sur les glucosides strophantiques utilisés couramment en thérapeutique, tant en France qu'à l'étranger : ouabaïne cristallisée et K strophantine amorphe.

Ces recherches expérimentales nous ont naturellement poussé à examiner, au point de vue théorique, les différences des propriétés physiologiques que l'expérimentation montrait exister entre les principaux médicaments de l'asystolie : digitaline cristallisée, ouabaïne, K strophantine, cymarine, convallamarine.

L'exposé des recherches effectuées dans les différentes directions énumérées et des conclusions théoriques que nous avons cru pouvoir en déduire, constituent l'objet de ce travail qui se divise en trois parties.

Dans un premier chapitre, en raison des confusions qui subsistent dans la nomenclature, la matière médicale et la chimie des principes actifs des drogues digitaliques, nous avons cru devoir donner un historique sommaire et une description détaillée, pour que soient bien précisées leur origine et leur nature, des produits commerciaux avec lesquels nos expériences ont été conduites ; convallama-

rine, cymarine, K strophantine amorphe, ouabaïne Arnaud. Nous avons pu être à même en étudiant la K strophantine amorphe, d'apporter quelques données nouvelles sur la composition de ce glucoside.

La relation des essais physiologiques effectués avec l'indication des techniques utilisées, tant sur les poïkilothermes (escargot, grenouille) que sur les animaux supérieurs (chien) et la discussion des résultats expérimentaux, constituent la deuxième partie de ce travail.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons cherché à rapporter les propriétés des cardiotoniques étudiés à celles de la digitaline cristallisée et tenté, à la suite, une ébauche de classement à l'intérieur du groupe digitalique.

Ce travail a pu être mené à bien, grâce à l'excellent accueil que nous avons reçu dans le laboratoire de M. le Professeur TIFFENEAU. Outre les plus larges facilités d'expérimentation qui nous y ont été données, le Docteur Jeanne LÉVY, Professeur agrégé de pharmacologie à la Faculté de Médecine, et le Docteur BROWN, assistant au laboratoire, auxquels nous avons eu si fréquemment recours, nous ont prodigué avec la plus grande bienveillance leurs encouragements et leurs précieux conseils ; qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre très vive reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

Etude chimique et pharmacologique de quelques glucosides cardiotoniques

La première partie de ce travail est consacrée à l'exposé succinct des données de matière médicale et de chimie les plus récemment acquises dans l'étude des constituants actifs de nature glucosidique fournis par des végétaux appartenant à diverses familles botaniques : Liliacées (*Convallaria Maïalis*), Apocynacées (*Apocynum* divers, *Strophantus* divers et *Acocanthera Ouabaïo*) que nous envisagerons dans cet ordre.

Glucosides du muguet

Introduit en thérapeutique tout d'abord en Russie et en Allemagne, le muguet (*Convallaria Maïalis*), de la famille des Liliacées, fut étudié au point de vue chimique par WALZ (1) et MARMÉ (2) qui en retirèrent deux principes glucosidiques non cristallisés : convallamarine et convallarine. L'extraction de la convallamarine longue et compliquée par la méthode initiale, fut rendue pratique par TANRET (3). Une teinture alcoolique de la plante entière est traitée par le sous-acétate de plomb. Après filtration, l'excès de plomb est éliminé par l'acide sulfurique étendu. On neutralise par

le carbonate de soude et, après concentration de la liqueur, on précipite le glucoside par le tanin. Le tannate de convallamarine est lavé, puis dissous dans l'alcool à 60°, décoloré au noir animal et décomposé par ZnO. On filtre et on évapore à siccité : on obtient ainsi un produit blanc ou blanc jaunâtre que l'on peut encore purifier par redissolution dans l'alcool à 90°. Un tel traitement donne un rendement voisin de 2 grammes de convallamarine par kg. de plante. Ce glucoside amorphe est soluble dans l'eau, les alcools éthylique et méthylique, insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool amylique ; ses solutions aqueuses moussent abondamment.

Son pouvoir rotatoire est $[D] = -55^\circ$ en solution alcoolique.

La convallamarine ne réduit pas la liqueur de Fehling ; l'acide sulfurique concentré la dissout en brun, mais si on la traite par ce réactif après l'avoir humectée d'eau, il se développe une coloration violette qui disparaît par addition d'eau. Elle présente une saveur amère suivie d'un goût particulier (1).

Depuis les recherches de TANRET (1882), aucune contribution nouvelle n'a été apportée à la chimie du muguet jusqu'en 1926 où KARRER (4) isola à partir des fleurs de muguet, un produit cristallisé. Les fleurs de muguet convenablement divisées sont épuisées par l'eau ; la liqueur aqueuse déféquée par le sous-acétate de plomb, est agitée avec une grande quantité de charbon animal qui adsorbe le principe chimique en solution. Le charbon préalablement desséché est épuisé par le chloroforme ; celui-ci, distillé, abandonne

(1) L'échantillon utilisé par nous, avait un pouvoir rotatoire de $\alpha [D] = -54,9$ en solution alcoolique ; sa toxicité, déterminée sur la grenouille était cinq fois et demi inférieure à celle de l'ouabaïne prise comme étalon.

un résidu sirupeux cristallisant par concentration. La purification est obtenue par recristallisations successives dans divers solvants. On obtient ainsi un produit cristallisé, soluble dans l'alcool et l'acétone, peu ou pas soluble dans les autres solvants, inactif sur la lumière polarisée et qui fond à $+212+213^{\circ}$. Ce glucoside, appelé par KARRER convallatoxine, donne avec le réactif de Liebermann, une coloration rouge devenant rapidement verte.

Malheureusement, nous n'avons pu obtenir à temps des échantillons de convallatoxine et nous avons donc expérimenté seulement la convallamarine.

Glucosides des Apocynacées

Parmi les nombreuses plantes à glucosides de la famille des Apocynacées, celles appartenant au genre *Strophantus* se distinguent par une toxicité élevée qui les faisait employer par diverses tribus africaines à la confection de leurs poisons de flèche.

Leur action spécifique sur le système cardiovasculaire fut signalée d'abord par FRASER (5), POLAILLON et CARVILLE (6). FRASER (7), en 1887, rapporta cette activité à un glucoside cristallisé qu'il isola des semences du *strophantus* Kombe : la K. strophantine cristallisée Kombe. En 1888, ARNAUD (8) retira à la fois du bois d'ouabaïo *Acocantera* et des semences de *strophantus* Kombe, deux glucosides cristallisés : ouabaïne et strophantine dont il détermina la composition centésimale, la formule brute et indiqua les premières réactions analytiques.

Les nombreuses recherches chimiques entreprises à la suite de ces auteurs ont eu pour résultat l'obtention, à par-

tir de différentes variétés de *Strophantus*, *Strophantus gratus*, *glaber*, *kombe*, *hispidus*, *enemiï*, *courmontiï*, etc., de principes glucosidiques nouveaux. Ces glucosides sont, comme l'a démontré le professeur Tiffeneau (9), bien que l'on ait décrit et commercialisé un grand nombre de produits, au nombre de quatre.

1° *Ouabaïne ou G. strophantine*. — L'ouabaïne, découverte par ARNAUD, est préparée soit à partir du bois d'Ouabaïo, soit à partir des semences de *Strophantus glaber* et *gratus*. Elle est préparée commercialement par les firmes Catillon, Nativelle, Merck, Chem. Fabr, Gustrow.

L'identité de l'ouabaïne Arnaud et de la *G. strophantine* allemande a été confirmée d'une part par la détermination de leur toxicité que l'on a trouvée identique (J. LÉVY et R. CAHEN (10)), d'autre part par les mêmes chiffres donnés par leurs constantes physiques par SCHWARTZE, HANN, KEENAN (11). Sa formule brute est $C^{30}H^{46}O^{12}$, $9H^2O$, d'après ARNAUD.

Elle se présente sous forme de lamelles rectangulaires cristallisées, légèrement amères, solubles dans l'alcool à 90°, dans l'eau, insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool absolu. Hydrolysée par l'acide sulfurique à 2 %, l'ouabaïne se dédouble en donnant du rhamnose et une résine soluble dans l'alcool. Traitée par l'acide sulfurique concentré, elle fournit une coloration rouge. Son pouvoir rotatoire est $\alpha [D] = -30,6$ en solution aqueuse à 1 %.

2° *K. Strophantine cristallisée*. — C'est la *strophantine* de Fraser et d'Arnaud, préparés à nouveau par BRAUNS et CLOSSON (12), HEFTER et SACHS (13), CATILLON (14), THOMS (15), JACOBS et HOFFMANN (16), à partir des semences identifiées de *Strophantus kombe*.

Sa formule brute est $C^{31}H^{46}O^{11}$, d'après JACOBS (16).

Par hydrolyse, elle donne comme génine la strophantidine et elle fournit avec l'acide sulfurique concentré une coloration verte. C'est un produit qui n'est pas utilisé commercialement en raison de son extraction difficile.

3° *K. Strophantine amorphe*. — Elle constitue la strophantine officinale de la pharmacopée américaine. On l'extrait des semences de *strophantus kombe* ; elle est livrée commercialement par les firmes Boerkinger, Burroughs et Welcome, Gehe, Merk, Parkes et Davis.

4° *H. Strophantine amorphe*. — Cette substance a été isolée pour la première fois en 1887 par CATILLON (14) et a été préparée à nouveau par ARNAUD (8), THOMS (15), HEFTER et SACHS (13). Elle donne avec l'acide sulfurique concentré une coloration verte non instantanée. Son pouvoir rotatoire est $\alpha [D] = + 13^{\circ}9$ en solution aqueuse, d'après HEFTER et SACHS. Ce produit amorphe ne se trouve d'ailleurs pas couramment dans le commerce.

Nous ne ferons pas état de la strophantine du Codex français, les observations des professeurs TIFFENEAU (9) et GORIS (17) ont montré que cette « strophantine artificielle » répondant aux caractères donnés par le formulaire légal ne pouvait exister.

Jusqu'en 1926, on considérait les glucosides strophantiques cristallisés comme des corps homogènes bien définis. Cette conception reste vraie pour l'ouabaïne. En ce qui concerne la *K. strophantine* cristallisée *Kombe*, une série de travaux dus à JACOBS et ses collaborateurs ont montré que l'on n'avait pas affaire à un composé chimiquement défini, mais à un mélange de corps, selon leur expression « a mixture of glucosides ».

La *K. strophantine* cristallisée est préparée par JACOBS et HOFFMANN (16) suivant un procédé qui rappelle dans ses

grandes lignes la méthode originale d'Arnaud. Les semences de *Strophantus Kombe*, identifiées par la coloration verte qu'elles fournissent avec l'acide sulfurique concentré, sont épuisées par l'alcool. L'extrait ainsi obtenu est déféqué au sous-acétate de plomb, puis concentré après élimination de l'excès de plomb. On obtient de la sorte un glucoside qui, après purification par recristallisations successives, se présente sous forme de fines aiguilles microcristallines ou de larges plaquettes dont l'analyse élémentaire fournit les chiffres suivants : $C=61$; $H = 8$; $OCH^3 = 4.75$.

Son pouvoir rotatoire est $\alpha [D] = +30$, en solution alcoolique. (JACOBS et HOFFMANN). Par hydrolyse, on obtient la génine commune aux strophantines, la strophantidine. Elle fond à $+ 182-85^\circ$.

La non-concordance de ce chiffre avec ceux donnés par d'autres chercheurs proviendrait, suivant les auteurs américains, des différents modes d'extraction et des divers véhicules de cristallisation qui entraînent des variations considérables de la teneur en eau de la K. strophantine cristallisée.

Traitant le glucoside obtenu par un mélange eau-chloroforme, JACOBS et HOFFMANN ont montré qu'elle se scindait, après un tel traitement, en trois parties.

1° Une portion soluble dans $CHCl^3$, précipitable par l'éther de pétrole, représentant environ 50 % du glucoside mis en œuvre.

2° Une partie soluble dans l'eau se séparant après évaporation sous forme cristalline.

3° Une partie se séparant du solvant aqueux, après évaporation, sous forme amorphe.

La partie de la K. strophantine soluble dans $CHCl^3$ précipite par l'éther de pétrole sous forme de fines aiguilles

microcristallines que l'on peut faire recristalliser dans l'alcool méthylique ou éthylique dilué. L'analyse élémentaire et l'examen polarimétrique donnent les chiffres suivants :

$$\alpha [D] = +37.5 \quad C=6.5 \quad H=8.07 \quad OCH^3=5.73$$

L'hydrolyse scinde la molécule en donnant comme génine la strophantidine et un sucre qui est l'éther méthylique du digitoxose, le cymarose.

JACOBS et HOFFMANN vérifièrent que ce corps était identique comme ses produits d'hydrolyse pouvaient le faire supposer, tant par sa composition centésimale, ses constantes physiques et ses réactions colorées, au glucoside retiré par FINNEMORE (18) et MOORE (19) de différents *Apocynum* de l'Amérique du Nord, *Apocynum Cannabinum*, *Androsoemifolium*, et proposèrent pour la cymarine, la dénomination de K. strophantine α . La cymarine de formule élémentaire $C^{30}H^{44}O^9$ d'après WINDAUS (20), se colore en vert par l'acide sulfurique concentré.

La portion de K. strophantine cristallisée soluble dans l'eau, à laquelle les auteurs américains attribuèrent la formule brute $C^{35}H^{56}O^{14}$ et appelée par eux K. strophantine β , se colore également en vert par l'acide sulfurique concentré. Elle fournit par hydrolyse une génine, la strophantidine, et un sucre réducteur à nouveau hydrolysable dont le pouvoir réducteur pour la liqueur de Felhing devient alors de 70 % supérieur. Ultérieurement, JACOBS et HOFFMANN (21) ont démontré que cette K. strophantine β pouvait être dédoublée par une enzyme isolée des semences de *Strophantus Courmontii* en une molécule de cymarine et une molécule de glucose.

La partie amorphe de la K. strophantine soluble dans l'eau existe en très petites quantités et il n'a pas été possible

aux auteurs américains d'étudier ses propriétés ; elle leur semble formée par un mélange de glucosides amorphes.

En résumé, la K. strophantine cristallisée est un complexe glucosidique comprenant :

a) la K. strophantine cristallisée α ou cymarine insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme.

b) la K. strophantine cristallisée β , soluble dans l'eau, résultant de l'union de la cymarine et d'une molécule de glucose (ces deux glucosides ayant pour génine commune la strophantidine).

c) une faible partie de corps non encore identifiés.

Les résultats obtenus par le clivage de la K. strophantine cristallisée devaient conduire tout naturellement à supposer que l'on devait obtenir un dédoublement comparable de la K. strophantine amorphe. BRAUNS et CLOSSON (12) avaient d'ailleurs signalé la présence, dans la K. strophantine amorphe, d'une strophantine cristallisée neutre, et de deux strophantines amorphes, l'une monoacide et l'autre biacide. Nous avons donc tenté des essais dans cette direction.

Traitant la K. strophantine amorphe par un mélange eau-chloroforme, nous avons réussi à scinder cette substance en deux parties :

1° Une partie soluble dans le chloroforme, précipitable par l'éther de pétrole sous forme de fines aiguilles microcristallines, se colorant en vert par l'acide sulfurique concentré.

2° Une partie soluble dans l'eau et se séparant par évaporation, à la pression ordinaire, sous forme d'une masse amorphe vitreuse, se colorant également en vert par l'acide sulfurique concentré. Il est vraisemblable que la portion de la K. strophantine amorphe soluble dans le chloroforme

est identique à la cymarine ou K. strophantine α de JACOBS et HOFFMANN. La seconde portion soluble dans l'eau pouvant correspondre aux glucosides cristallisés et amorphes isolés par les auteurs américains par évaporation de la partie soluble dans l'eau de la K. strophantine cristallisée. La très faible quantité de matière première dont nous disposons, pour ces essais, et par conséquent le peu de corps nouveaux obtenus, ne nous ont pas permis de vérifier par des méthodes chimiques le bien fondé de cette hypothèse. Elle est néanmoins rendue assez probante en ce qui concerne spécialement la partie soluble dans le chloroforme par les quelques essais physiologiques que nous avons effectués et que nous relaterons dans la deuxième partie de ce travail.

Parmi les différents glucosides identifiés dont nous venons de faire la description sommaire, nous avons envisagé dans cette étude l'ouabaïne, la K. strophantine amorphe, et la cymarine. Nous relaterons succinctement les quelques essais physiologiques effectués avec les parties cristallisée et amorphe de la K. strophantine. Nous avons laissé délibérément de côté la K. strophantine cristallisée Kombe et la K. strophantine amorphe, ces produits n'ayant jamais été expérimentés en clinique, et ne se trouvant pas couramment dans le commerce. Nous avons utilisé dans nos essais des produits dont nous avons vérifié les principales constantes physiques et les plus importantes réactions analytiques (1).

(1) L'ouabaïne a été prélevée sur l'échantillon remis à M. le Professeur TIFFENEAU pour l'établissement de l'étalon international pour la firme Nativelle ; la K. strophantine amorphe nous a été obligeamment fournie par la firme Merck. Nous sommes heureux de remercier ici ces deux maisons.

DEUXIÈME PARTIE

Etude pharmacodynamique de quelques glucosides cardiotoniques

La deuxième partie de ce travail est consacrée à l'exposé succinct des publications consacrées à la pharmacodynamie des poisons cardiaques envisagés et à la relation des essais personnels effectués sur ces substances. Ces essais ont été conduits, dans tous les cas suivant un plan uniforme à l'aide de différentes techniques physiologiques intéressant le cœur isolé des poïkilothermes et le cœur *in situ* des mammifères ou exploré à l'aide de l'électrocardiographe. Par la comparaison des résultats expérimentaux obtenus sur des organes inégalement différenciés, nous avons pensé être à même d'apporter quelques précisions sur les modalités d'action des composés glucosidiques étudiés et de concilier certaines contradictions rencontrées dans la littérature, touchant plus spécialement le siège de cette action.

En ce qui concerne les animaux à sang froid, nous nous sommes adressé au cœur isolé de grenouille perfusé ou au cœur isolé en canule de Straub, méthodes depuis longtemps classiques dans l'étude des poisons cardiaques et à une technique plus récente, due à CARDOT, le ventricule isolé d'escargot, organe purement musculaire, ne présentant pas de connexions, semble-t-il, avec des éléments nerveux, et qui, par conséquent, est susceptible de mettre en évidence

l'action directe des toxiques sur la fibre musculaire cardiaque.

L'expérimentation sur les animaux supérieurs a été effectuée sur le cœur de chien anesthésié à thorax ouvert et soumis à la respiration artificielle, par la méthode dite de suspension et par l'examen électrocardiographique du cœur de l'animal intact anesthésié.

Enfin, dans certains cas, pour étudier de façon plus précise les modifications de la pression artérielle sous l'influence de digitaliques, dans le but d'éviter l'ouverture du thorax de l'animal, opération toujours choquante, nous avons simplement enregistré la pression carotidienne du chien au manomètre à mercure, muni d'un style inscripteur, l'animal étant soumis à la respiration artificielle afin d'éviter toute atteinte bulbaire.

Nous décrirons donc successivement pour les quatre glucosides étudiés, dans l'ordre que nous avons indiqué, les essais effectués sur le cœur isolé d'escargot, le cœur isolé de grenouille, le cœur de chien *in situ* et enfin les modifications apportées par ces corps dans les tracés électrocardiographiques et les tracés de pression carotidienne.

En raison de sa structure chimique particulière, (on n'a pu, en effet, mettre en évidence dans sa molécule le groupement lactonique qui serait, d'après JACOBS (21), la caractéristique des glucosides digitaliques) la convallamarine sera étudiée en premier lieu. Ensuite seront exposés les essais effectués sur les glucosides des Apocynacées dont nous nous sommes efforcé de montrer dans la première partie de ce travail les étroites affinités chimiques : cymarine, K. strophantine amorphe et ouabaïne.

CHAPITRE PREMIER

Convallamarine

Employé d'une façon empirique en médecine populaire par les paysans Russes, dans le traitement des hydropisies, sous forme d'infusions de fleurs ou de plante entière, le muguet, *Convallaria maialis* a été introduit en thérapeutique au cours du XIX^e siècle.

TROITZSKI et BOJOJAWLENSKI (22) publièrent les premières observations cliniques sur le nouveau médicament. Après eux, on peut citer JANOWSKI (23), BUSTAMENTE (24), CONSTANTIN Paul (25), et G. SÉE (26). Bien que WALZ et MARME (1 et 2) aient, dès 1858, extrait du muguet un principe glucosidique défini, les premières recherches pharmacodynamiques furent effectuées seulement en 1882, par G. SÉE (26) sur des préparations galéniques (infusé, extrait aqueux, teinture alcoolique). Cet auteur constata que le muguet déterminait l'arrêt systolique du cœur de grenouille. Expérimentant sur les mammifères (chien), il fit un certain nombre d'observations concernant l'action de cette drogue qui détermine :

Sur le système cardiovasculaire, dans une première phase, un ralentissement du rythme cardiaque, avec une importante élévation de la pression artérielle enregistrée au manomètre à mercure ; dans une deuxième phase, des irrégularités du rythme cardiaque ; enfin, dans une troisième

phase, une tachyarythmie avec augmentation de la pression sanguine suivie rapidement de l'arrêt du cœur ;

Sur l'appareil respiratoire, l'augmentation exagérée de l'amplitude des mouvements respiratoires, presque triplés par rapport aux mouvements normaux à la fin de l'intoxication par le muguet ;

Sur les systèmes nerveux central et autonome, sans toucher l'excitomotricité des nerfs volontaires et le pouvoir réflexe des centres nerveux, un affaiblissement de l'excitabilité des vagues.

COZE et SIMON (27) expérimentant également les préparations galéniques du muguet, notent sur le cœur *in situ* de grenouille curarisée, un ralentissement du rythme et une augmentation d'amplitude sans arythmie cardiaque. POUCHET et CHEVALIER (28) ont publié les premières recherches sur les glucosides du muguet : convallamarine et convallarine. La convallamarine produit : sur le cœur de grenouille un ralentissement du rythme et une augmentation d'amplitude ; l'arrêt du cœur a lieu en systole ; sur le chien : à faibles doses, du ralentissement, à fortes doses une accélération et dans les deux cas une chute de la pression sanguine.

La convallarine à qui l'on attribue communément une action purgative drastique, serait également, d'après POUCHET et CHEVALIER (28), un poison à activité cardiaque, ralentissant le cœur et déterminant son arrêt en diastole.

R. DELAS (29) a repris récemment l'étude des propriétés physiologiques de la convallarine et nous reproduisons ici l'essentiel de ses conclusions : « La convallamarine est un poison musculaire à action élective sur le cœur, qui étend son influence jusqu'au bulbe où il agit sur le centre respiratoire et le centre modérateur cardiaque, qui n'affecte le muscle strié de la vie de relation qu'en solution assez con-

centrée en augmentant sa chronaxie. » Sur le faisceau de Hiss, elle agit « d'une façon opposée en diminuant la chronaxie ». Elle « influence donc l'excitabilité du ventricule comme la digitaline, celle du faisceau et l'excitabilité du vague, comme l'ésérine ». Elle ralentit le cœur par action vagotonique, augmente l'amplitude des battements, élève la pression artérielle. Le ralentissement cardiaque est dû à une excitation directe du centre modérateur bulbaire, « mais comme la section des vagues ne supprime pas toujours l'action modératrice, on doit admettre que, dans certains cas, l'intoxication affecte pour une part les appareils terminaux intracardiaques de ces nerfs ». L'action de la convallamarine est négligeable sur le centre vasomoteur et sur les circulations rénale et splénique ; au contraire elle excite le centre respiratoire, provoquant vers la fin de l'intoxication, une dyspnée intense. D'autre part, en clinique, LAUBRY et ROUTIER (30), LAIGNEL-LAVASTINE et GEORGES (31) ont récemment signalé l'intérêt de la convallamarine administrée par voie intraveineuse, dans la thérapeutique cardiaque.

Il nous a semblé intéressant de donner également ici un bref résumé du travail de FROMHERZ et WELSCH (32) sur la pharmacodynamie de la convallatoxine. Cette substance produit sur le cœur de grenouille isolé en canule de Straub, d'une part une augmentation d'amplitude inconstante, au début de l'action médicamenteuse et, d'autre part, de façon constante, une augmentation lente du tonus musculaire, avec diminution progressive de la période réfractaire diastolique et, à la fin de l'intoxication, un arrêt systolique. Cet arrêt obtenu par une concentration limite comprise entre 1/50.000 et 1/100.000, est facilement réversible par lavage au Ringer, contrairement à ce que l'on observe avec la digitaline. Les titrages biologiques effectués sur les grenouilles

et le chat par la méthode Hatcher-Magnus, en feraient le glucoside le plus toxique du groupe digitalique. Son élimination est assez rapide (18 à 24 heures environ) et la durée de son action, qui est de 4 à 8 heures, ne donne pas lieu à une fixation prolongée sur la fibre cardiaque.

Etude expérimentale de la convallamarine

1° *Cœur isolé d'escargot*. — La technique originale de CARDOT, décrite en détail par GAUTRELET (33) dans son livre de techniques physiologiques, a été exactement suivie dans nos essais, au cours desquels nous avons examiné l'action de différentes dilutions de convallamarine sur le ventricule d'escargot (*Helix pomatia*) ; ces dilutions étaient obtenues extemporanément en diluant au moment de l'emploi une solution de convallamarine (1) dans l'alcool éthylique, à l'aide de la solution de Ringer (2).

Aux concentrations supérieures à 1/25.000, on observe des phénomènes toxiques, diminution d'amplitude des contractions, léger ralentissement, arrêt systolique, réversible au moyen d'un lavage au liquide de Ringer. Avec des concentrations inférieures à 1/50.000, l'intoxication du cœur revêt toujours la même forme superposable à celle obtenue avec une solution glucosidique au 1/50.000. Nous nous bornerons donc à décrire les effets observés avec des solutions permettant d'observer les propriétés pharmacodynamiques typiques de la convallamarine.

(1) Nous sommes heureux de remercier la firme HOUDE qui a bien voulu nous fournir les échantillons de convallamarine nécessaires à nos essais.

(2) Des travaux récemment publiés ont donné une formule de liquide nourricier pour le cœur d'escargot, un peu différente de la solution que nous avons utilisée ; nous en avons eu connaissance trop tard pour pouvoir nous en servir.

Action de la convallamarine à 1 p. 25.000. — La solution glucosidique mise au contact du ventricule d'escargot, produit, au début, une légère diminution d'amplitude, puis une légère augmentation d'amplitude avec ralentissement, enfin un rythme alternant accompagné d'une diminution d'amplitude et d'un ralentissement progressif jusqu'à l'arrêt du cœur en systole ; cet arrêt est réversible par lavage au liquide de Ringer. Le tonus du muscle cardiaque est affecté dans le sens d'une contracture systolique progressive à la fin de l'intoxication seulement.

Action de la convallamarine à 1 p. 50.000. — On observe dans ce cas sensiblement les mêmes phénomènes qu'à la dilution ci-dessus. Néanmoins le temps de latence est notablement allongé, l'action inotrope positive et le ralentissement sont plus prononcés.

On peut donc distinguer dans l'intoxication du cœur d'escargot par la convallamarine à des concentrations inférieures à 1 p. 25.000. trois stades d'action : 1° un temps de latence ; 2° une phase d'action physiologique caractérisée par des actions inotrope positive et chronotrope négative ; 3° une phase toxique pendant laquelle le tonus du muscle est affecté dans le sens d'une contracture systolique se terminant par un arrêt systolique réversible par lavage au liquide de Ringer.

2° Cœur isolé de grenouille. — Deux méthodes légèrement différentes ont été utilisées pour étudier l'action de la convallamarine sur le cœur de grenouille (*Rana temporaria* ou *Rana jupiens*) : a) perfusion du cœur isolé ; b) cœur de grenouille isolé par la technique de Straub modifiée par FUCHNER, suivant les modes opératoires indiqués par GAUTRELET (33). Dans les deux méthodes, de même qu'avec le cœur isolé d'escargot, nous avons retrouvé avec de fortes concentrations (supérieures à 1 p. 25.000) du liquide nourricier en convallamarine, des effets toxiques et avec les faibles concentrations des phénomènes toujours superposables. Nous

décrivons donc les effets des concentrations dont les effets peuvent servir de type pour la description des effets du poison cardiaque envisagé.

a) *Perfusion de cœur isolé de grenouille.*

Action de la convallamarine à 1 p. 25.000. — La convallamarine, après un court temps de latence, provoque une augmentation d'amplitude avec ralentissement. L'arrêt fonctionnel du cœur a lieu en systole, il est précédé d'une contracture systolique du muscle cardiaque, avec diminution d'amplitude et apparition d'un rythme alternant, il est réversible par lavage au liquide de Ringer.

Action de la convallamarine à 1 p. 50.000. — Le temps de latence est plus important (2 à 10 minutes) que dans le cas de la concen-

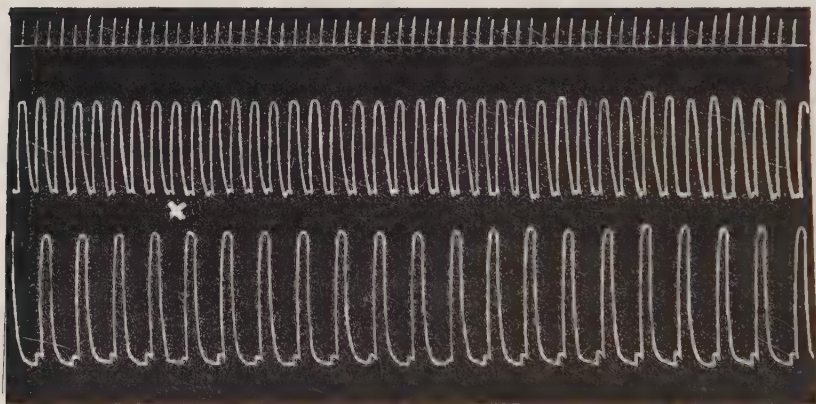


FIGURE I

Cœur perfusé de grenouille

De haut en bas. Ligne 1, temps en secondes ; ligne 2, tracé cardiaque ; ligne 3, même cœur 60 minutes après.

En x on perfuse un liquide de Ringer contenant 1 p. 50.000 de convallamarine. On notera l'augmentation d'amplitude et le ralentissement

précédente ; durant cette épreuve on n'observe pas de changements sensibles dans les mouvements du cœur. Brusquement apparaissent une augmentation d'amplitude et une bradycardie considérable et à la fin de l'intoxication, un rythme alternant et

une contracture systolique précédant l'arrêt du cœur en systole, réversible par lavage au liquide de Ringer.

b) Cœur de grenouille en canule de Straub.

Action de la convallamarine à 1 p. 25.000. — Après un très court temps de latence, on note une forte augmentation d'amplitude sans ralentissement, puis une diminution d'amplitude avec ralentissement et à nouveau une phase d'augmentation d'amplitude. L'arrêt cardiaque a lieu en systole. Il est réversible par lavage au liquide de Ringer. Le tonus du muscle cardiaque est affecté à la fin de l'intoxication seulement, dans le sens d'une contracture systolique.

Action de la convallamarine à 1 p. 50.000. — Après un temps de latence plus important qu'avec la concentration précédente, on note une augmentation d'amplitude et un ralentissement très important. On observe, peu après, un rythme alternant, qui dure jusqu'à la fin de l'intoxication, caractérisée par une diminution d'amplitude, une contracture systolique et un arrêt du cœur en systole, réversible par lavage au liquide de Ringer.

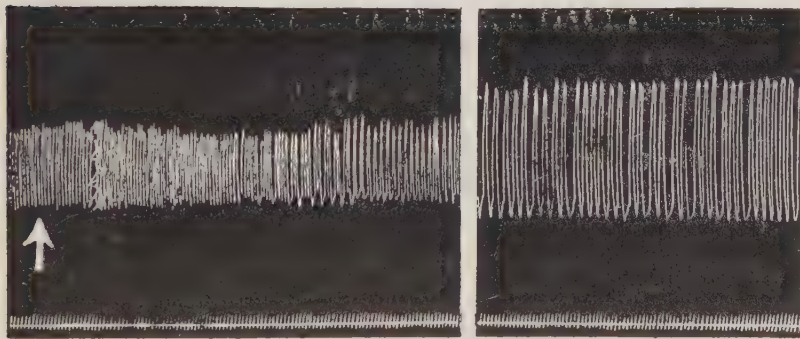


FIGURE II

Cœur isolé de grenouille en canule de Straub

De haut en bas, ligne 1, tracé cardiaque ; ligne 2, temps en secondes. La partie de droite du tracé montre le même cœur après 15 minutes.

En x on remplace le Ringer par un liquide de Ringer contenant 1 p. 50.000 de convallamarine. On notera le ralentissement progressif et dans la partie de droite du tracé l'augmentation d'amplitude.

Sur le cœur isolé de grenouille, la convallamarine exerce donc une action inotrope positive et chronotrope négative et n'affecte le tonus cardiaque que peu avant l'arrêt du cœur. Ces différents phénomènes apparaissent après un temps de latence. Suivant la teneur du liquide nourricier en glucoside, les phénomènes observés revêtent une allure différente, fixation relativement rapide, action chronotrope négative et inotrope positive peu marquée, avec les fortes concentrations ; avec les dilutions étendues, fixation plus lente, action inotrope positive et chronotrope plus marquée. L'arrêt du cœur, précédé d'une contracture systolique du myocarde, est toujours réversible par lavage au liquide de Ringer, le tonus cardiaque n'est affecté qu'à la phase terminale de l'intoxication.

3° Cœur de chien.

a) *Cœur de chien in situ par la méthode de suspension.* — Le mode opératoire suivi dans toutes nos expériences est celui décrit par GAUTRELET (33). En même temps, dans la plupart de nos expériences, la pression carotidienne était enregistrée au manomètre à mercure et ses oscillations étaient inscrites en même temps que les tracés graphiques des mouvements auriculaires et ventriculaires. Tous les animaux ont été anesthésiés à l'aide du chloralose en solution à 1 % dans du sérum isotonique tiède, injecté dans la saphène externe préalablement dénudée. Les produits à étudier étaient également administrés par cette voie.

Pour tous les digitaliques étudiés, nous avons conduit nos expériences dans un ordre déterminé ; essais sur chien intact avec des doses faibles, puis massives du produit à examiner ; ensuite, afin d'éliminer le système modérateur cardiaque dont l'excitation a été souvent invoquée pour expli-

quer l'action des cardiotoniques digitaliques, nous avons procédé à des essais sur le chien atropinisé ou vagotomisé totalement au niveau du cou. La paralysie du système modérateur cardiaque par l'atropine était toujours vérifiée par l'excitation faradique du vague droit au niveau du cou, à l'aide du chariot de Du Bois-Reymond. Dans le cas de l'animal vagotomisé, en vue d'obtenir une dégénérescence parfaite des terminaisons nerveuses intracardiaques, l'administration du glucoside se faisait trente minutes au moins après section des vago-sympathiques.

Nous exposons ci-dessous le protocole de nos expériences effectuées avec la convallamarine en solution au 1/1.000 dans l'alcool éthylique. Cette liqueur était utilisée telle quelle ou diluée extemporanément avec du sérum isotonique, de façon à obtenir une solution à 1 p. 4.000.

Chien 1 (♂) : 5 k. 400. — Après avoir enregistré pendant quelques minutes les battements normaux du cœur, on injecte 1 mg. de convallamarine sans obtenir de modifications appréciables des battements. Une injection de 2 mg. de glucoside détermine une augmentation d'amplitude et un faible ralentissement. Une dose de 3 mg. de convallamarine fait apparaître rapidement des phénomènes toxiques : baisse d'amplitude, ralentissement exagéré. Une nouvelle dose de 3 mg. fait apparaître une tachyarythmie et une dissociation auriculo-ventriculaire et détermine rapidement l'arrêt du cœur.

Dans les deux expériences suivantes, nous avons eu recours d'emblée à des doses massives.

Chien 2 (♂) : 5 k. 700. — Les battements normaux du cœur enregistrés, on pratique à 15 minutes d'intervalle, deux injections de 3 mg. de convallamarine. On note une augmentation d'amplitude portant sur l'oreillette et sur le ventricule, mais surtout sur l'oreillette, et un ralentissement ; la pression, après une période

d'hypotension, augmente progressivement. L'administration de 4 mg. de convallamarine provoque une dissociation auriculo-ventriculaire, une augmentation de la pression carotidienne, puis une accélération cardiaque et rapidement la fibrillation ventriculaire.

Chien 3 (♂) : 5 k. 400. — On injecte, après quelques minutes d'enregistrement des battements normaux du cœur, à un quart d'heure d'intervalle, par deux fois 4 mg. de glucoside ; on observe dans une première phase une augmentation d'amplitude, un ralentissement du rythme, et une légère hausse de la pression carotidienne. Dans une deuxième phase, la pression carotidienne se relève, l'amplitude auriculo-ventriculaire diminue, le rythme cardiaque est très accéléré, et une dissociation auriculo-ventriculaire apparaît rapidement. Le cœur s'arrête bientôt après avoir fibrillé.

Chien 4 (♂) : 6 k. — L'appareil cardio-modérateur de l'animal est paralysé par l'administration de 1 mg. d'atropine. Après quelques minutes, on injecte 1 mg. de convallamarine, qui permet, après un temps de latence de deux ou trois minutes, d'observer une légère augmentation d'amplitude portant sur l'oreillette et sur le ventricule sans ralentissement appréciable ; la pression carotidienne présente une légère augmentation avec oscillations plus importantes. Vingt minutes après, on injecte 2 mg. de convallamarine ; on note à nouveau une légère augmentation d'amplitude auriculo-ventriculaire et une nouvelle hausse de la pression, puis après dix minutes, une importante dissociation auriculo-ventriculaire (l'amplitude ventriculaire reste inchangée, celle de l'oreillette est très diminuée), puis cette dissociation cède d'elle-même, les battements auriculaires reprennent toute leur ampleur. La pression se maintient toujours à un niveau élevé. Une injection de 2 mg. de convallamarine déclenche des phénomènes semblables aux précédents, l'animal est alors sacrifié.

Chien 5 (♂) : 6 k. 500. — 30 minutes après la double section au niveau du cou des vagues de l'animal, on injecte 4 mg. de convallamarine. Deux minutes après, on observe une faible augmentation d'amplitude des mouvements auriculo-ventriculaires. La pression carotidienne baisse et le rythme cardiaque se ralentit quelques minu-

tes après. Une nouvelle injection de 4 mg. de convallamarine détermine des phénomènes toxiques se traduisant par une hausse importante de la pression carotidienne qui présente de grandes oscillations, des irrégularités marquées dans le rythme cardiaque (nombreuses extrasystoles), des dissociations auriculo-ventriculaires passagères, enfin une baisse d'amplitude avec une légère accélération. Une deuxième injection de 5 mg. de convallamarine détermine la fibrillation et l'arrêt cardiaque.

On peut ainsi distinguer, dans l'intoxication du cœur de chien *in situ*, par la convallamarine, deux périodes distinctes :

1° Après une période de latence de deux ou trois minutes, il apparaît une augmentation de l'amplitude des battements et un ralentissement : la pression est stationnaire ou présente une très légère baisse si des doses de toxique sont faibles ; par contre, l'hypotension est marquée si l'on a recours à des quantités plus importantes.

2° Dans une deuxième phase, on observe des phénomènes toxiques : dissociation auriculo-ventriculaire passagère, tachyarythmie, accompagnés d'une forte augmentation de la pression. Cette période se termine par l'arrêt du cœur en diastole après fibrillation ventriculaire.

Les faibles doses de médicaments provoquent peu de phénomènes objectifs ; il faut en général recourir à des doses de 2 à 3 mg. pour influencer nettement l'amplitude des mouvements et ralentir le rythme. Ces différentes actions semblent dues en partie, surtout en ce qui concerne la première, à une excitation vagale et en partie à une action directe sur le myocarde. La suppression du parasympathique diminue l'action chronotrope négative de la convallamarine sans la supprimer complètement et laisse subsister pour une faible partie, l'inotropisme positif.

b) *Electrocardiogramme du cœur de chien.*

Chien 6 (♂) : 6 k. 200. — Après l'injection de 27 minutes de 1 mg. 5 de convallamarine, on observe peu de modification dans la fréquence des battements. Les incidents sont fortement prononcés ; on aperçoit quelques signes d'atteinte du myocarde : espace p. R. augmenté, complexe Q. R. S. élargi, onde T. inversée.

On injecte à nouveau 1 mg. de convallamarine ; les phénomènes précités s'accroissent, le ralentissement devient net, des extrasystoles ventriculaires intercalées apparaissent.

En somme, sous l'influence du glucoside, on observe une action chronotrope négative et inotrope positive, une légère atteinte de la conductibilité et, en dernier lieu, des signes d'intoxication du myocarde.

4° *Pression artérielle.*

Chien 7 (♂) : 10 k. 500. — L'administration successive de 0 mg. 5, 1 mg. et 2 mg. de convallamarine, chaque injection étant effectuée à vingt minutes d'intervalle, détermine les phénomènes suivants : pendant quelques secondes, chute de pression de 3 ou 4 cm. de Hg., tout à fait comparable à la chute de pression obtenue par excitation faradique du vague, puis la pression remonte soit à son niveau initial, soit à un niveau légèrement inférieur, où elle se stabilise pendant quelques minutes, les mouvements cardiaques sont ralentis, puis après quatre ou cinq minutes la pression s'élève légèrement, tout en présentant des oscillations plus marquées. A la fin de l'intoxication le cœur est accéléré, la pression s'abaisse et l'arrêt cardiaque survient.

Chien 8 (♀) : 7 k. 400. — L'animal reçoit une première dose de 0 mg. 25 de convallamarine qui détermine, après une chute nette de pression, une hypotension légère durant plusieurs minutes avec un ralentissement du rythme cardiaque. Les mêmes phénomènes se reproduisent après une injection nouvelle de 0 mg. 5 de convallamarine, puis la pression augmente ensuite pendant que le cœur s'accélère.

5° *Discussion des résultats expérimentaux.*

Quelle que soit la technique employée, la convallamarine produit sur le muscle cardiaque à la phase physiologique de son action, les effets types des médicaments du groupe digitalique : actions chronotrope négative, inotrope positive et l'observation électrocardiographique du cœur de chien montre l'inversion de l'onde T.

Sur le cœur des animaux à sang froid, on retrouve les trois stades d'action décrits par FISCHER pour la digitoxine ou digitaline cristallisée (temps de latence, phase d'action physiologique, phase toxique) : le tonus cardiaque est tardivement affecté, et l'arrêt fonctionnel a lieu en systole, mais cet arrêt est réversible par lavage au liquide de Ringer, la fixation du glucoside sur le muscle cardiaque n'est donc jamais définitive, au contraire de ce qui s'observe avec la digitaline cristallisée.

L'action inotrope positive qu'exerce ce glucoside sur le cœur semble devoir être rapportée en partie à une excitation vagale et en partie à une atteinte musculaire directe. En effet, nous avons constaté qu'elle se manifeste aussi bien sur le chien intact, que, à un degré moindre, sur le chien à vague détruit. Enfin nous l'avons observée sur le cœur isolé des poïkilothermes. Son action sur la conductibilité du faisceau de Hiss est faible ; le ralentissement du rythme du cœur des poïkilothermes et du chien n'est jamais très important.

Enfin, sur le système vasculaire, la convallamarine provoque tout d'abord, dans un premier stade, une baisse de la pression carotidienne, puis dans une deuxième période, une hypertension marquée, qui atteint son maximum à la phase de tachyarythmie, peu avant l'arrêt cardiaque par fibrillation musculaire.

CHAPITRE II

Cymarine

La cymarine ou K. strophantine α de JACOBS et HOFFMANN a été étudiée pour la première fois, au point de vue pharmacodynamique par IMPENS (34) qui expérimenta sur les poissons, les batraciens, les animaux supérieurs. BECCO et DOSSIN (35) ont résumé ainsi les conclusions de l'auteur allemand :

« La cymarine est un poison cardiaque à action vasoconstrictrice due à une action sur le système nerveux.

Introduite par la voie intraveineuse, elle produit un ralentissement du pouls sur les animaux à sang chaud, par excitation du centre vagal et peut-être aussi par action périphérique. Cette phase est suivie d'accélération du cœur, d'arythmie et d'arrêt cardiaque.

L'élévation de pression générale est due à une vasoconstriction splanchnique, grâce à une action tonique sur le myocarde, alors qu'on observe une vasodilatation dans les vaisseaux des membres.

Chez le lapin, elle présente une action diurétique tributaire d'un afflux sanguin rénal dans l'unité de temps, action dont le mécanisme dépendrait non de l'élévation de la pression sanguine générale, mais d'une action directe sur la circulation rénale. »

BECCO et DOSSIN, qui ont repris cette étude en expéri-

mentant sur le chien, sont arrivés aux conclusions suivantes :

Le ralentissement cardiaque observé sur le chien est dû à une « augmentation de l'excitabilité du nerf modérateur, produite en ordre principal par une excitation de son centre bulbaire, directe par le médicament, indirecte par la hausse de pression, en ordre secondaire par une augmentation de l'irritabilité des filets périphériques cardiaques de la X^e paire ». Sur le cœur isolé de mammifères, les auteurs belges n'ont observé aucune action ralentissante. « L'augmentation d'amplitude des battements carotidiens » ne dépend « en aucune manière d'une action tonique exercée sur le myocarde ventriculaire ». La hausse de pression générale est sous l'exclusive dépendance de la vaso-constriction. Celle-ci s'exerce « non seulement sur le domaine splanchnique, mais aussi sur les vaisseaux des membres, tout comme le fait la digitoxine ». Enfin les auteurs belges n'ont constaté aucune action diurétique sur l'animal.

Depuis ces travaux, J. et C. HEYMANS (36) ont montré que la cymarine, de même que les autres digitaliques, n'avaient pas en réalité d'action sur le centre du vague et que le siège de son activité devait être ramené vers les terminaisons périphériques du parasymphatique.

A notre tour, nous nous sommes efforcé de préciser les différentes propriétés pharmacodynamiques de la cymarine à l'aide des mêmes techniques que nous avons utilisées pour l'étude de la convallamarine.

Etude expérimentale de la cymarine

Dans ces expériences, de même que dans tous les essais sur les divers animaux, nous nous sommes servi d'une solution au 1/1000 de cymarine ⁽¹⁾ dans l'alcool éthylique à 90°, diluée au moment de l'emploi, soit dans le liquide de Ringer pour les poïkilothermes, soit dans du sérum physiologique pour l'expérimentation sur le chien.

1° *Cœur isolé d'escargot.*

Le cœur d'escargot est très rapidement intoxiqué par les concentrations de cymarine, supérieures à 1/25.000 dans la solution de Ringer, l'amplitude de ces contractions diminue, une contracture systolique apparaît et l'arrêt systolique du cœur est obtenu en quelques minutes ; cet arrêt est réversible par lavage au liquide de Ringer. Pour les concentrations inférieures, les modifications du rythme du ventricule ne diffèrent pas entre elles. Nous décrirons l'action de deux des concentrations qui permettent d'observer des effets typiques dus à la cymarine.

Action de la cymarine à 1 p. 50.000. — La cymarine produit au début de son action peu de phénomènes objectifs ; dans une deuxième période on note une faible augmentation d'amplitude et un léger ralentissement ; à la fin de l'intoxication on observe une contracture systolique du muscle, souvent un rythme alternant, une diminution d'amplitude et une exagération du ralentissement précédant l'arrêt du cœur en systole, toujours réversible par lavage au liquide de Ringer.

(1) La cymarine qui a servi à nos essais, après que nous ayons vérifié ses principales réactions analytiques et ses constantes physiques, nous a été obligeamment fournie par les laboratoires BAYER, que nous sommes heureux de remercier ici.

Action de la convallamarine à 1 p. 100.000. — L'action de la convallamarine à cette dilution est sensiblement superposable à l'action du glucoside, la concentration ci-dessus se différenciant néanmoins par l'intensité de certains effets : durée de la période de latence accrue, action inotrope positive beaucoup plus marquée, constance du rythme alternant.

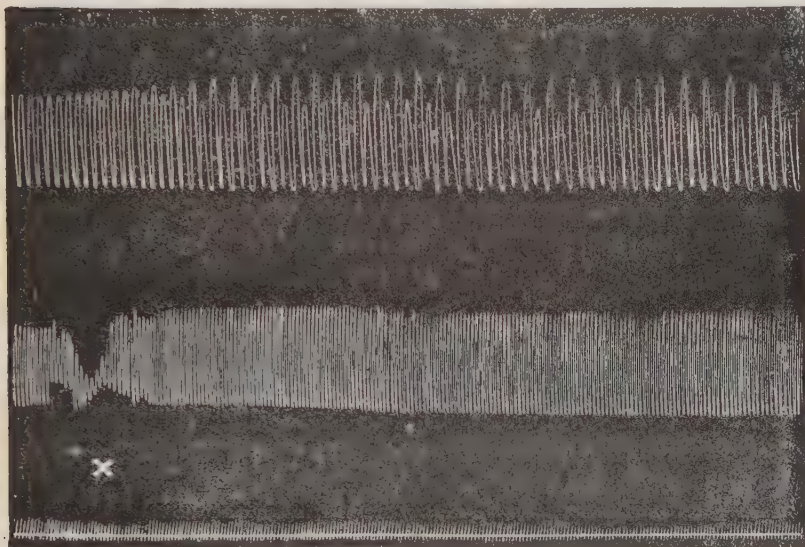


FIGURE III

Ventricule isolé d'escargot

De bas en haut. Ligne 1, temps en seconde ; ligne 2, tracé ventriculaire ; ligne 3, même ventricule 30 minutes après.

En x on remplace le liquide de Ringer par un liquide de Ringer renfermant 1 p. 50.000 de cymarine. On notera l'augmentation d'amplitude, le ralentissement du rythme, et l'apparition d'un rythme alternant, sans changement du tonus cardiaque.

L'action de la cymarine sur le ventricule isolé d'escargot présente ainsi trois phases : 1° une période de latence ; 2° une phase d'action physiologique, caractérisée par une action inotrope positive, surtout marquée aux dilutions étendues et une action chronotrope négative assez faible ; 3° une phase toxique de contracture systolique, se terminant

par un arrêt systolique réversible par lavage au liquide de Ringer. A aucun stade de l'intoxication, si ce n'est à la phase terminale, on ne note de modifications dans le tonus ventriculaire.

2° Cœur isolé de grenouille.

Les deux techniques (cœur perfusé, cœur isolé en canule de Straub), ont donné sensiblement les mêmes résultats. Les concentrations en glucoside du liquide nourricier supérieures à 1/25.000, ont permis d'observer seulement des phénomènes toxiques, analogues à ceux observés sur le ventricule d'*Helix*. Nous décrirons les effets des deux concentrations qui donnent lieu à des particularités intéressantes.

Action de la cymarine à 1 p. 25.000. — Après un temps de latence de courte durée (2 à 15 secondes), pendant lequel on observe ni augmentation d'amplitude, ni ralentissement, on constate une faible action inotrope positive et une action chronotrope négative marquée. La fin de l'intoxication est caractérisée par une contraction systolique du muscle, un rythme alternant, une diminution d'amplitude et une dissociation auriculo-ventriculaire (les oreillettes présentent un rythme indépendant de celui du ventricule). L'arrêt fonctionnel du cœur, qui a lieu en systole, est réversible par lavage au liquide de Ringer.

Action de la cymarine à 1 p. 100.000. — On retrouve à peu près les mêmes phénomènes qu'à la concentration ci-dessus ; néanmoins, l'action inotrope positive est plus marquée, le temps de latence est accru.

Aussi bien sur le cœur d'escargot que sur le cœur de grenouille, la cymarine semble présenter aux concentrations auxquelles ses propriétés physiologiques sont les plus caractéristiques, trois phases d'action : un temps de latence

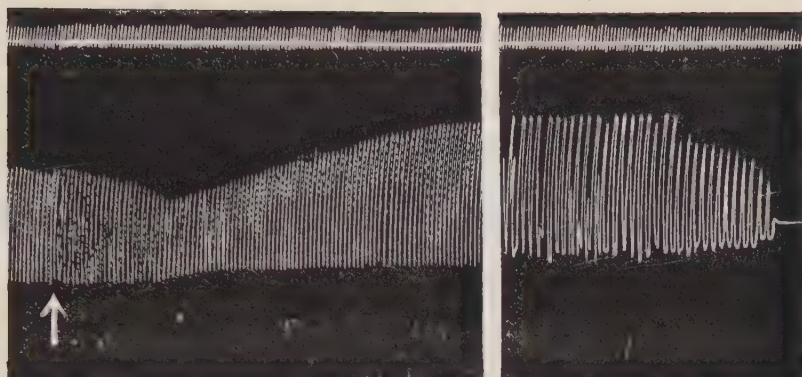


FIGURE IV

Cœur isolé de grenouille en canule de Straub

De haut en bas. Ligne 1, temps en seconde ; ligne 2, tracé cardiaque.
 À droite même cœur après 40 minutes.

En $\uparrow$ on remplace le liquide de Ringer par 1 Ringer contenant 1 p. 25.000 de cymarine. On note l'augmentation d'amplitude, le ralentissement et l'arrêt systolique.

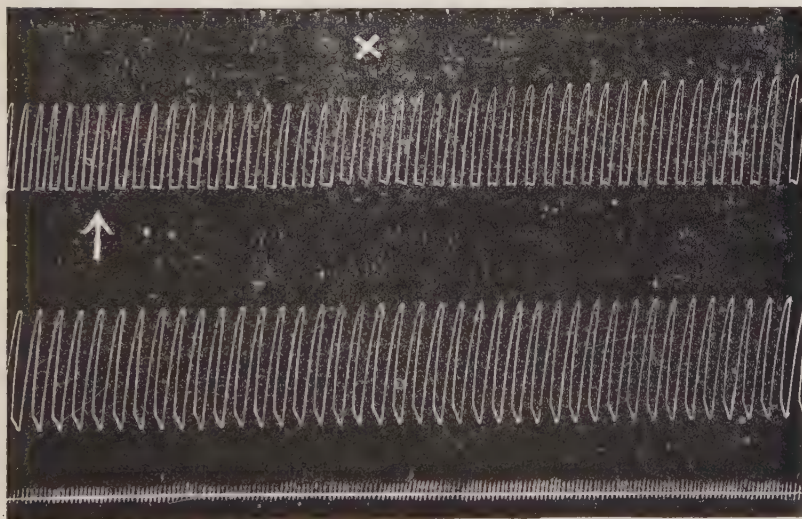


FIGURE V

Cœur perfusé de grenouille

Cymarine à 1 p. 100.000. De haut en bas. Ligne 1, cœur de grenouille ; ligne 2, même cœur 20 minutes après ; ligne 3, temps en secondes.

En $\uparrow$ on perfuse un liquide de Ringer contenant 1 p. 100.000 de cymarine. On notera en x l'augmentation d'amplitude rapide et un léger ralentissement du rythme sans changement dans le tonus cardiaque.

qui est toujours de courte durée, une phase d'action inotrope positive et chronotrope négative et une phase toxique ; le tonus du muscle cardiaque n'est pas affecté avant cette dernière.

La cymarine semble donc exercer une faible action sur le cœur isolé, caractérisée surtout par une action sur la conductibilité et l'excitabilité du muscle cardiaque des poikilothermes et influencer faiblement l'amplitude de la contraction du cœur.

3° Cœur de chien.

a) Cœur de chien in situ.

Chien 9 (♂) : 9 k. 100. — L'injection de 0 mg. 10 de cymarine détermine en quelques secondes une légère augmentation d'amplitude auriculo-ventriculaire. L'administration de 0 mg. 2 de cymarine augmente encore l'amplitude, mais provoque une baisse de la pression carotidienne. Le ralentissement de la fréquence du rythme cardiaque apparaît après une nouvelle injection de 0 mg. 4 de glucoside. L'amplitude auriculaire diminue puis augmente de nouveau, alors que les mouvements ventriculaires augmentent également d'amplitude et présentent une arythmie rythmée. La pression carotidienne augmente nettement et l'on observe une dissociation auriculo-ventriculaire (suppression des mouvements auriculaires). L'amplitude ventriculaire diminuée subit à son tour une légère augmentation sous l'effet d'une nouvelle injection de 0 mg. 4 de cymarine.

On note une accélération des mouvements ventriculaires sous l'influence de 0 mg. 6 de cymarine et un bloc persistant. Le cœur fibrille peu après. L'animal a reçu au total 1 mg. 7 de cymarine.

Chien 10 (♂) : 6 k. 100. — Une injection de 0 mg. 2 détermine, après une phase passagère de diminution, une augmentation d'amplitude des battements, marquée surtout du côté de l'oreillette, un ralentissement de la fréquence du rythme et une baisse de la pression carotidienne.

Une nouvelle injection de 0 mg. 3 produit une dissociation auriculo-ventriculaire avec arythmie, accompagnée d'une forte hausse de pression. Alors que la pression retombe peu à peu à son niveau initial, la dissociation prend une forme particulière consistant en une accélération ventriculaire et un ralentissement de l'oreillette.

Chien 11 (♀) : 7 k. — Une première injection de 1 mg. de glucoside n'amène aucun changement notable. Les mouvements ventriculaires sont légèrement raccourcis. Puis l'amplitude des mouvements auriculaires et ventriculaires augmente tandis que leur fréquence diminue. Une nouvelle injection de 1 mg. de cymarine ralentit les mouvements de l'oreillette. Au contraire on note une augmentation de l'amplitude ventriculaire qui devient rapidement supérieure à la normale. Puis l'oreillette fibrille et le ventricule présente des contractions très espacées (un battement toutes les cinq ou six secondes), contractions qui deviennent à nouveau régulières et présentent rapidement un stade d'arythmie rythmée. On observe ensuite quelques battements réguliers et finalement l'arrêt du cœur après fibrillation musculaire.

Chien 12 (♂) : 5 k. 600. — Trente minutes après avoir sectionné les vagues on injecte à l'animal 0 mg. 2 de cymarine ; on observe une très faible augmentation d'amplitude cardiaque et un ralentissement accompagné d'une légère augmentation de la pression carotidienne ; 0 mg. 3 de cymarine font apparaître des phénomènes toxiques, baisse d'amplitude auriculaire, ralentissement, arythmie rythmée. Une nouvelle injection de 0 mg. 2 provoque une dissociation auriculo-ventriculaire. L'oreillette fibrillant tout d'abord, alors que le ventricule conserve un rythme indépendant puis une baisse progressive de la pression carotidienne. La mort survient par fibrillation.

Chien 13 (♂) : 9 k. — L'appareil modérateur cardiaque étant paralysé par injection de 1 mg. d'atropine, l'animal reçoit 0 mg. 3 de cymarine : on observe peu de changements objectifs du rythme cardiaque, la pression carotidienne est légèrement augmentée. Une deuxième dose de 0 mg. 3 de glucoside provoque une dissociation auriculo-ventriculaire et une hausse importante de la pression caro-

tidienne. Une dernière injection de 0 mg. 3 produit rapidement la fibrillation musculaire.

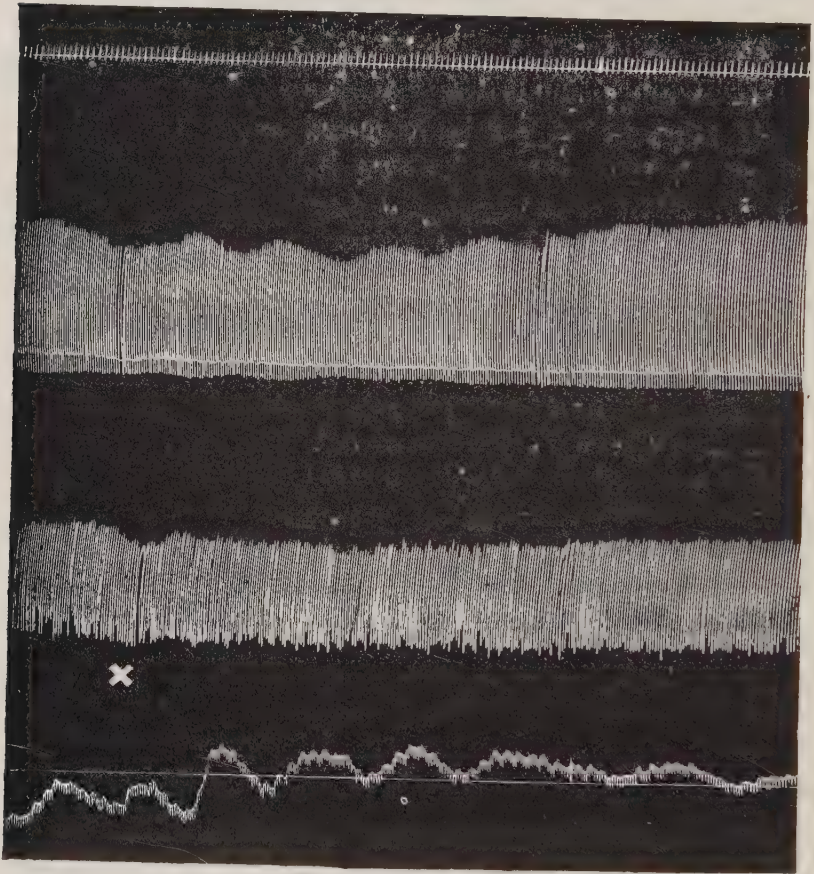


FIGURE VI

Cœur de chien in situ.

Chien ♂ 6.100 chloralosé, respiration artificielle

De haut en bas. Ligne 1, temps en seconde ; ligne 2, tracé auriculaire, ligne 3, tracé ventriculaire ; ligne 4, pression carotidienne. La ligne horizontale indique un niveau de pression de 16 cm. de Hg.

En x injection de 0 mg. 04 de cymarine. On note, après une courte phase dépressive, l'augmentation d'amplitude, le ralentissement du rythme ; la pression carotidienne n'est pas sensiblement modifiée.

Le cœur de chien *in situ* réagit donc à l'action de la cymarine, par une augmentation d'amplitude et un ralentis-

sement dans une première phase, par une tachyarythmie et une dissociation auriculo-ventriculaire dans une deuxième période. Le ralentissement et l'augmentation d'amplitude disparaissent à peu près totalement si l'animal est atropinisé ou vagotomisé avant ou pendant l'expérience. Si la paralysie est effectuée avant administration de glucoside, il se produit néanmoins une faible action inotrope positive. Sa fixation sur la fibre cardiaque est rapide, s'effectuant en un temps variant de quelques secondes à une minute.

b) *Electrocardiogramme de cœur de chien.*

Chien 14 (♀) : 7 k. — Après une injection de 0 mg. 4 de cymarine on voit apparaître un ralentissement du rythme. L'onde P diminue, le complexe ventriculaire peu modifié est néanmoins très légèrement élargi. L'onde T devient étalée et beaucoup plus basse. Après une nouvelle injection de 0 mg. 4, le ralentissement s'accroît davantage, l'arythmie de type sinusal s'installe, l'espace PR est très élargi, l'onde T inversée. Après une nouvelle injection de 0 mg. 6, apparaît une dissociation strio-ventriculaire. Le complexe ventriculaire est déformé, l'onde se révèle inconstante et irrégulière.

Chien 15 (♀) : 8 k. 800. — Après une injection de 0 mg. 4 de cymarine, apparaît le ralentissement avec augmentation de la distance entre les ondes P et R. Les ondes P et T sont beaucoup moins nettes. Après une nouvelle injection de 1 mg. de glucoside, il apparaît un ralentissement très important avec une arythmie sinusale rythmée. L'onde T ne se voit plus. Après une nouvelle injection de 0 mg. 2, les complexes normaux cèdent place à un rythme nodal avec assez nombreuses extrasystoles rétrogrades. Après l'administration répétée par deux fois de 0 mg 2 de glucoside, l'arythmie complète s'installe.

On voit, d'après le protocole de ces deux expériences que la cymarine présente une action sur le faisceau de Hiss, analogue à celle de la digitaline : en premier lieu, diminution

de l'excitabilité de l'appareil unitif tout entier, ensuite diminution de conductibilité du faisceau de Hiss avec bloc et tachyarythmie au stade terminal. L'onde T est modifiée par la cymarine dans le même sens que par la digitaline.

4° *Pression artérielle.*

Chien 16 (♂) : 5 k. 800. — Après avoir enregistré pendant quelques minutes les oscillations de la pression normale, on injecte 0 mg. 5 de cymarine. On note pendant quelques secondes une baisse de pression qui persiste quelques secondes puis une hausse considérable de la pression avec grandes oscillations entre les valeurs maxima et minima (la pression qui était au début de 16 cm., monte jusqu'à 29 de mercure) et un ralentissement du rythme. Dans une deuxième période, la pression qui reste toujours élevée, présente des oscillations beaucoup moins importantes et les mouvements cardiaques sont accélérés. Enfin la pression baisse progressivement jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Chien 17 (♂) : 5 k. 800. — L'animal reçoit une injection de 0 mg. 50 de cymarine. On observe pendant quelques secondes une chute de pression de 4 cm. de mercure puis la pression remonte et présente des oscillations de plus en plus importantes. La pression initiale normale qui oscillait entre 17,2 et 14,4 cm. de mercure, oscille une demi-heure après l'injection entre 28,8 et 11,5 cm. de mercure, en même temps qu'on observe un ralentissement important. Dans une deuxième phase, le cœur est accéléré et la pression légèrement diminuée, ses oscillations présentent moins d'ampleur jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Chien 18 (♂) : 5 k. 100. — On injecte à l'animal par trois fois à une demi-heure d'intervalle, 0 mg. 25 de cymarine. Pendant les premières minutes qui suivent l'injection on observe un ralentissement du rythme cardiaque et aucun changement dans la pression carotidienne. Les différences entre la pression minimum et la pression maximum s'accroissent cinq ou six minutes après les deux

premières injections, la première augmente de 2 ou 3 cm. Hg. Après la troisième injection le cœur est accéléré, la pression baisse et le cœur s'arrête peu après.

5° *Discussion des résultats expérimentaux.*

Sur le cœur isolé des poikilothermes. — La cymarine présente une activité assez faible sur le cœur isolé des poikilothermes, limitée à une action chronotrope négative marquée et à une action inotrope positive faible. Un temps de latence de courte durée est d'ailleurs nécessaire pour la manifestation de ces différents phénomènes. Le tonus musculaire n'est pas modifié au cours de l'intoxication, si ce n'est dans la période précédant l'arrêt cardiaque dans le sens d'une contracture systolique ; cet arrêt a lieu en systole et il est toujours réversible par lavage au liquide de Ringer. Suivant les concentrations utilisées, l'intoxication du cœur revêt deux allures légèrement différentes ; aux fortes concentrations le temps de latence est de très courte durée, l'action inotrope positive faible ou nulle ; aux plus faibles dilutions, le temps de latence est augmenté, l'action inotrope positive manifeste.

Sur le cœur des animaux supérieurs. — On observe après l'administration intraveineuse du principe actif de l'*Apo-cynum cannabinum*, une augmentation très nette de l'amplitude cardiaque et un ralentissement du rythme. Le niveau de la pression carotidienne, après une première phase d'hypotension, augmente considérablement, pour atteindre son maximum au début de la phase toxique caractérisée par une dissociation auriculaire et une tachyarythmie. Les modifications de la fréquence et de l'amplitude des contractions cardiaques, sont, pour la plus grande part, dues à une stimulation vagale (ces effets disparaissent à peu près tota-

lement après atropinisation ou vagotomie totale de l'animal).

Ces différentes observations confirment partiellement les conclusions qu'avaient tirées BECCO et DOSSIN de leur étude de la cymarine. Néanmoins, ces auteurs avaient dénié à ce glucoside toute action musculaire. Il semble que ce soit là une opinion trop absolue, car la cymarine exerce une action faible, mais indiscutable sur la fonction inotrope des cœurs isolés des poïkilothermes dont le système nerveux extrinsèque est peu tonifié (grenouille) ou inexistant (escargot).

D'autre part, ces mêmes auteurs ont localisé l'activité de la cymarine au centre du vague, interprétation qui ne peut plus être admise depuis les travaux de J.-F. et C. HEYMANS. Pour ces derniers auteurs, le mécanisme d'action de la cymarine est le même que celui des digitaliques, c'est-à-dire excitation vagale au niveau du sinus carotidien grâce à une action réflexe due à l'hypertension artérielle provoquée par tous les digitaliques d'une part, et à une sensibilisation des terminaisons intracardiaques du parasympathique d'autre part.

En résumé, par ses principales propriétés, facilité de production du bloc cardiaque, activité vagale prononcée, faible action sur le cœur isolé des poïkilothermes, la cymarine peut être rapprochée de la digitaline. Elle s'en distingue néanmoins par une activité beaucoup moins importante sur le faisceau de His et une fixation beaucoup plus rapide sur la fibre musculaire cardiaque, fixation qui n'est, de plus, jamais définitive.

CHAPITRE III

K. Strophantine amorphe

L'étroite parenté chimique des produits d'hydrolyse des glucosides strophantiques et ceux de la cymarine, d'une part, et la présence de cette dernière, démontrée dans le complexe K. strophantine cristallisée, très probable dans la K. strophantine amorphe, d'autre part, nous avait conduit à tenter leur étude comparée. A priori, en effet, on pouvait supposer retrouver dans la K. strophantine, une part d'activité revenant à la cymarine. Cette hypothèse s'est trouvée infirmée par l'expérimentation et il n'a pas été possible, tant avec l'ouabaïne qu'avec la K. strophantine amorphe, d'observer une activité importante sur le système modérateur cardiaque. En parcourant les nombreuses recherches pharmacodynamiques consacrées à ces deux glucosides, il nous est apparu, en raison de la confusion qui subsiste longtemps dans leur nomenclature et dans la connaissance exacte de leur structure chimique, qu'il serait difficile de dissocier en deux exposés distincts les travaux effectués sur l'un ou sur l'autre. Nous avons donc réuni au début de ce chapitre le résumé des travaux relatifs à l'ouabaïne et à la strophantine K. amorphe. Nous nous sommes cru d'autant plus autorisé à procéder ainsi que, comme la suite de ce travail nous paraît le montrer, il y a identité presque absolue, toxicité mise à part, de leurs propriétés physiologiques.

Sur le cœur isolé de mammifères, GOTTLIEB et MAGNUS (37), LOEB (38), SANTESSON (39), KARKOWSKY (40), HAYNES (41) ont montré que les strophantines et les préparations de strophantus produisaient une augmentation de l'amplitude cardiaque. La bradycardie strophantique a été successivement décrite pour les animaux à sang froid et les mammifères par PELIKAN (42), FRASER (43), POLAILLON et CARVILLE (44), GLEY et LAPICQUE (45), BLUMENEAU (46). Après cette période d'action chronotrope négative et inotrope positive, on observe une phase toxique caractérisée par une tachyarythmie qui se termine par la mort en fibrillation chez les animaux supérieurs et par arrêt systolique chez la grenouille (GLEY et LAPICQUE (45)).

Quant au mécanisme de l'effet intéressant spécialement le thérapeute, dû au strophantus, c'est-à-dire la phase d'action physiologique caractérisée par une action inotrope positive et chronotrope négative, la plupart des auteurs l'attribuent à une excitation vagale.

Mais des contradictions se révèlent sur la localisation de cette excitation sur les différentes parties du pneumogastrique. ACKERMANN (47), GREEN et PEELER (48), BECCO (49), prétendent qu'elle s'exerce sur le centre du vague, A.-B. MEYER (50), KOCHMANN (51), HERING (52), ont au contraire invoqué une action périphérique, réflexe s'exerçant soit au niveau du sinus carotidien, soit au niveau des terminaisons intracardiaques de la X^e paire. Cette opinion a reçu tout dernièrement l'approbation de J. et C. HEYMANS (36) qui, par leur élégante technique de la tête isolée de chien, ont démontré que, pour toutes les digitaliques, on devait rejeter toute action centrale et que le siège de l'action nerveuse devait être ramené à la périphérie avec plusieurs mécanismes possibles, soit action réflexe due à l'hy-

pertension consécutive à l'administration des digitaliques, s'exerçant au niveau du sinus carotidien, soit par action sur les terminaisons nerveuses modératrices intracardiaques. Nous aurons à discuter cette conception ultérieurement.

Etude expérimentale de la K. strophantine amorphe

1° Cœur isolé d'escargot.

Les concentrations du liquide de Ringer supérieures à 1 p. 50.000 de strophantine ⁽¹⁾ donnent lieu à une action toxique : diminution d'amplitude, ralentissement et arrêt systolique rapide (après une ou deux minutes), réversible plusieurs fois après de nouvelles intoxications par lavage au liquide de Ringer. Pour des concentrations inférieures à 1/50.000, on observe un effet digitalique typique ; nous décrirons les phénomènes déterminés par deux concentrations différentes qui nous ont semblé être celles où il était permis d'observer le mieux l'action de la K. strophantine.

Action de la K strophantine à 1 p. 50.000. — La solution strophantinique produit dès qu'elle est en contact avec le cœur d'escargot une accélération de courte durée et une contracture systolique immédiate du ventricule ; dans une deuxième période, un ralentissement du rythme avec légère augmentation d'amplitude des battements du cœur avec retour de son tonus à la normale. La

(1) La K strophantine était utilisée sous forme d'une solution au 1/1000^e dans l'alcool éthylique à 90°. Ce solution était diluée extemporanément avec du sérum isotonique ou la solution de Ringer, suivant que l'on expérimentait sur le chien ou sur les poikilothermes.

dernière phase de l'intoxication est caractérisée par un nouveau resserrement systolique précédant l'arrêt du cœur qui a lieu en systole, arrêt réversible par lavage au liquide de Ringer.

Action de la K strophantine à 1 p. 100.000 ou à 1 p. 200.000. —
A ces deux concentrations, la forme de l'intoxication est la même et on peut distinguer trois périodes :

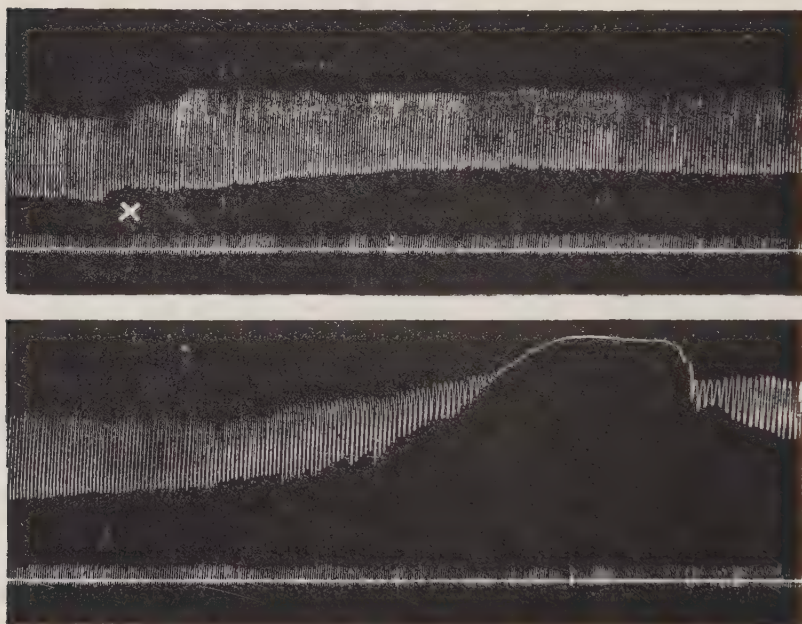


FIGURE VII

Ventricule isolé d'escargot

De haut en bas. Ligne 1, tracé ventriculaire ; ligne 2, temps en secondes ; ligne 3, même cœur 10 minutes après ; ligne 4, temps en secondes.

En x on remplace le liquide de Ringer par un Ringer contenant 1 p. 50.000 de K. strophantine amorphe. On observe les changements de tonus cardiaque, le ralentissement et l'arrêt systolique réversible par lavage au liquide de Ringer.

a) *Première phase* : Changement important du tonus ventriculaire. Resserrement systolique, diminution d'amplitude.

b) *Deuxième phase* : Ralentissement du rythme. Amplitude pres-

que doublée par rapport à l'amplitude initiale. Retour du tonus à la normale.

c) *Troisième phase* : Irrégularité dans le tonus cardiaque : série de mouvements à prédominance diastolique. Ralentissement exagéré, diminution progressive d'amplitude, resserrement systolique jusqu'à l'arrêt du cœur en systole. Cet arrêt souvent réversible.

L'intoxication par la K. strophantine amorphe se traduit donc sensiblement de la même façon, quelle que soit la concentration utilisée.

Il nous a semblé normal de joindre à ce chapitre les quelques essais effectués sur le ventricule d'*Helix pomatia* à l'aide des deux parties, l'une cristalline, l'autre amorphe que nous avons isolées de la K. strophantine amorphe et que nous désignerons provisoirement par K. strophantine α et K. strophantine β .

K. Strophantine α

La petite quantité de substance que nous avons eue à notre disposition nous a permis d'effectuer seulement quelques expériences sur le cœur isolé d'escargot à diverses concentrations.

La K. strophantine α aux concentrations supérieures à 1/25.000, détermine un rapide arrêt systolique, après avoir provoqué une diminution de l'amplitude des mouvements cardiaques et leur ralentissement. Aux concentrations inférieures à 1/25.000, après un court temps de latence, elle provoque un ralentissement du rythme, une augmentation d'amplitude sans changement du tonus cardiaque et à la fin de l'intoxication, un rythme alternant accompagné d'une diminution d'amplitude, et une contracture systolique précédant l'arrêt fonctionnel du ventricule en systole. Cet

arrêt est réversible par lavage au liquide de Ringer. En solution à 1/50.000 dans le liquide de Ringer, la K. strophantine α donne avec le ventricule isolé d'escargot des tracés absolument superposables à ceux obtenus avec la même concentration de cymarine.

K. Strophantine β

La portion de K. strophantine amorphe soluble dans l'eau se sépare du solvant sous forme d'une masse amorphe vitreuse, par évaporation à la pression ordinaire. Cette par-

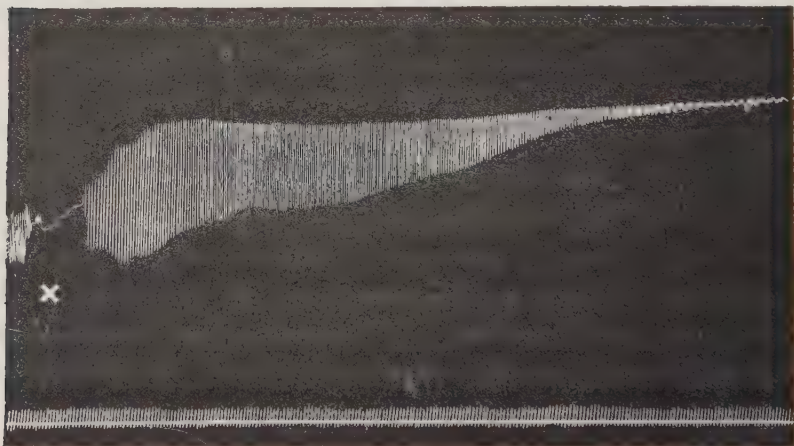


FIGURE VIII

Ventricule isolé d'escargot

De haut en bas. Ligne 1, tracé ventriculaire ; ligne 2, temps en secondes.

En x on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 1 p. 25.000 de K. strophantine α . On observe les changements du tonus cardiaque, le ralentissement, les modifications du tonus et l'arrêt systolique.

tie du complexe glucosidique en solution dans le Ringer à des concentrations supérieures à 1/25.000, détermine sur le cœur d'*Helix pomatia* un rapide arrêt systolique (une ou

deux minutes), avec diminution d'amplitude, ralentissement et changement du tonus cardiaque dans le sens d'une contracture systolique.

Aux concentrations inférieures à 1/25.000, la K. strophantine β , après une courte phase d'accélération, produit une augmentation d'amplitude et un ralentissement des mouvements du ventricule isolé d'escargot, puis, dans une deuxième phase, une diminution d'amplitude, une exagération du ralentissement et une contracture systolique. L'arrêt du cœur a lieu en systole, il est réversible par lavage au liquide de Ringer.

2° Cœur isolé de grenouille.

Tant par la technique de perfusion du cœur isolé que par la technique de FUHNER, on observe sur le muscle cardiaque de la grenouille deux formes d'intoxication différentes suivant que l'on opère avec des concentrations fortes ou faibles. Avec les premières, on obtient très rapidement (trois à quatre minutes) un arrêt systolique, précédé d'une diminution d'amplitude, avec ralentissement ; cet arrêt est réversible par lavage à la solution de Ringer. Nous nous bornerons à décrire les effets de deux concentrations où l'on observe des effets digitaliques typiques, et cela, avec les deux techniques qui donnent lieu à des phénomènes absolument superposables.

Action de la strophantine à 1 p. 50.000. — Après un temps de latence très réduit, on note une augmentation d'amplitude, un ralentissement et une contracture systolique. Cette contracture s'exagère à la fin de l'intoxication, au moment où l'amplitude des contractions diminue pour se terminer par un arrêt systolique réversible par lavage au liquide de Ringer.

Action de la strophantine à 1 p. 100.000. — On note sensiblement les mêmes phénomènes qu'à la concentration ci-dessus, à quelque différence près cependant, contracture systolique moins importante, action inotrope positive plus prononcée.

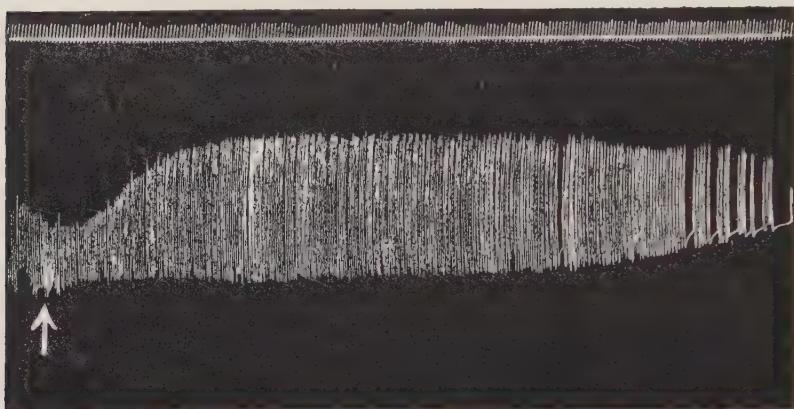


FIGURE IX

Cœur de grenouille isolé en canule de Straub

De haut en bas. Ligne 1, temps en seconde ; ligne 2, cœur de grenouille.

En $\blacktriangle$ on remplace le liquide de Ringer par un Ringer renfermant 1 p. 50.000 de K. strophantine amorphe. Après la phase initiale d'accélération on observe l'augmentation presque immédiate de l'amplitude, le ralentissement du rythme et l'arrêt systolique du cœur.

3° *Cœur de chien.*

a) *Cœur de chien in situ.*

Chien 19 (♂) : 6 k. 600. — Après l'injection de 0 mg. 25 de strophantine on note immédiatement une augmentation de l'amplitude auriculo-ventriculaire, marquée surtout du côté de l'oreillette, sans changement appréciable du tonus. La pression carotidienne est légèrement augmentée et présente des oscillations plus importantes et on observe un ralentissement important. L'amplitude auriculaire atteint bientôt une valeur d'un tiers supérieure à celle initiale. À la suite de deux nouvelles injections de 0 mg. 25

de strophantine, ces phénomènes s'amplifient, puis apparaissent des signes d'intoxication cardiaque, chute d'amplitude auriculo-ventriculaire, irrégularités cardiaques, importantes oscillations de la pression artérielle.

Une quatrième injection de 0 mg. 25 de strophantine détermine une dissociation auriculo-ventriculaire, le ventricule est très irrégulier avec nombreuses extrasystoles, des arrêts diastoliques ventriculaires avec chute de pression, puis reprise des mouvements arythmiques et des oscillations considérables de pression.

Une dernière injection de 0 mg. 25 détermine l'arrêt du muscle cardiaque après fibrillation.

Chien 20 (♂) : 9 k. 600. — Les vagues de l'animal sont préalablement paralysés par l'administration de 1 mg. d'atropine, soit sensiblement 0 mg. 10 par kilo, et on s'assure de cette paralysie par l'excitation faradique du vague à l'aide du chariot de DU BOIS-REYMOND. On injecte alors 0 mg. 2 de strophantine. Immédiatement apparaît une augmentation d'amplitude auriculo-ventriculaire très marquée sur l'oreillette, une très faible augmentation en ce qui concerne le ventricule. La pression artérielle augmente progressivement et ses oscillations sont plus importantes qu'au début.

Ces phénomènes s'amplifient après une deuxième dose de 0 mg. 25. Le tonus ventriculaire est profondément modifié. L'intoxication cardiaque se manifeste après deux nouvelles doses de 0 mg. 25 de strophantine, de la même façon que dans l'expérience précédente. Trois injections de 0 mg. 25 déterminent un bloc cardiaque avec chute de pression puis hausse considérable (23 cm. Hg., pression initiale 14). La fibrillation ventriculaire apparaît après l'administration de 1 mg. de strophantine.

Chien 21 (♂) : 8 k. — Trente minutes après avoir procédé à la vagotomie totale, on injecte, à 1/4 d'heure d'intervalle, successivement 0 mg. 25, 0 mg. 5, 1 mg. de strophantine. On obtient après chaque injection une augmentation progressive d'amplitude auriculo-ventriculaire avec hausse importante de la pression carotidienne et un ralentissement de la fréquence du rythme. On observe quelques minutes après la dernière injection une phase toxique caractérisée par une baisse d'amplitude, une dissociation auriculo-

ventriculaire, une baisse de pression, puis à nouveau une augmentation considérable de cette pression. Le chien est alors utilisé en vue d'autres essais.

b) *Electrocardiogramme du cœur de chien.*

Chien 22 (♂) : 4 k. 800. — L'examen du cœur de chien normal révèle un complexe ventriculaire un peu trop long et l'onde R est parfois doublée et même triplée. Après l'injection de 0 mg. 25 de strophantine, on voit apparaître un léger ralentissement ; l'onde T s'étale et parfois même est inversée et l'intervalle P R légèrement allongé.

4° *Discussion des résultats expérimentaux.*

A) *Sur le cœur isolé des poïkilothermes.* — En dehors des concentrations toxiques (inférieures à 1 p. 50.000), la K. strophantine amorphe produit, au début de son action, une accélération de courte durée, plus spécialement observable sur le cœur isolé d'escargot, suivie d'une action inotrope positive et chronotrope négative. Au dernier stade de l'intoxication, on observe un rythme alternant de courte durée et un resserrement systolique. L'arrêt du cœur a lieu en systole. Il est réversible au liquide de Ringer.

Les atteintes de tonus cardiaque, surtout observables sur le cœur d'Helix, se manifestent pendant toute la durée de l'intoxication. Sur cet organe, on obtient un tracé caractérisé par un resserrement systolique au début, suivi d'un relâchement diastolique, puis à nouveau par un resserrement systolique à la fin de l'intoxication.

B) *Sur le cœur des homéothermes.* — L'action de la strophantine se manifeste immédiatement après son injection. Elle est caractérisée par une augmentation immédiate de l'amplitude auriculo-ventriculaire qui, avec des doses

moyennes (1/2 mg.), atteint rapidement le double de l'amplitude initiale et par un ralentissement considérable. La pression augmente continuellement, tandis que les oscillations deviennent de plus en plus marquées.

Ensuite elle présente, en général, une légère baisse pour atteindre son maximum peu avant l'arrêt du cœur.

Le système parasympathique ne paraît pas jouer un rôle important dans l'action de la strophantine, la vagotomie ou l'atropinisation préalables n'influencent pas sa forme, tout au plus, peut-on noter à la suite de la suppression du vague, un ralentissement moins important que chez l'animal intact, ce qui d'ailleurs semble normal, puisqu'on opère sur un cœur privé de tout tonus modérateur.

Bien que n'étant pas une substance homogène, mais un produit constitué par le mélange de plusieurs glucosides dont l'un est très vraisemblablement la cymarine qui agit sur le cœur, comme nous avons essayé de le montrer antérieurement par l'intermédiaire du système parasympathique, on ne peut retrouver dans le complexe glucosidique total qui constitue la K. strophantine aucune action importante de cette nature, ce qui semble indiquer que la cymarine est fortement liée au complexe strophantique, puisqu'elle est incapable d'exercer une action indépendante.

Les deux parties obtenues à partir de la K. strophantine amorphe après traitement par le mélange eau-chloroforme, se comportent très différemment sur le cœur d'escargot. La première, cristalline, soluble dans le chloroforme, donne, avec le cœur d'escargot, un tracé absolument superposable à celui obtenu comme nous l'avons vu plus haut, avec la cymarine ; à la même concentration, pas de changement de tonus cardiaque, faible augmentation

d'amplitude, ralentissement, rythme alternant à la fin de l'intoxication avec contracture systolique et arrêt réversible par lavage au liquide de Ringer.

La deuxième partie qui se sépare de la solution aqueuse sous forme amorphe, agit de façon extrêmement énergique sur la fibre musculaire cardiaque d'*Helix pomatia*, provoquant un changement profond du tonus, une augmentation marquée d'amplitude des contractions et un ralentissement considérable du rythme. L'arrêt fonctionnel cardiaque a lieu en systole, il est réversible par lavage au liquide de Ringer.

On verra par la relation des expériences effectuées à l'aide de l'ouabaïne cristallisée que la K. strophantine et l'ouabaïne possèdent sensiblement les mêmes propriétés physiologiques. Aussi nous réunirons dans le même exposé la discussion de leur mécanisme d'action.

CHAPITRE IV

Ouabaïne

Etude expérimentale

1° Cœur isolé d'escargot.

L'ouabaïne ⁽¹⁾ exige, comme les autres poisons cardiaques précédemment étudiés, une certaine dilution pour manifester sur le cœur des effets physiologiques. Pour les concentrations supérieures à 1 p. 25.000, elle exerce une action toxique : contracture systolique, ralentissement et arrêt systolique survenant rapidement, 1 à 5 minutes pour des concentrations comprises entre 1/10.000 et 1 p. 25.000, l'arrêt fonctionnel cardiaque est plusieurs fois réversible par lavage au liquide de Ringer, après de nouvelles intoxications. Nous nous bornerons à décrire les effets obtenus avec deux concentrations d'ouabaïne, qui permettent d'observer des modifications de l'amplitude des contractions cardiaques.

(1) L'ouabaïne a été utilisée sous forme d'une solution mère au 1/1000^e dans l'alcool éthylique à 90°, que l'on diluait extemporanément pour obtenir les concentrations désirées, soit dans du liquide de Ringer pour le cœur isolé de grenouille ou d'escargot, soit avec du sérum isotonique pour les expériences effectuées sur le chien.

Ouabaïne à 1 p. 50.000. — Dès que le cœur est mis en contact avec la solution glucosidique, on note une accélération des mouvements du ventricule, le tonus musculaire est considérablement modifié (resserrement systolique), l'amplitude des contractions légèrement diminuée.

Dans une deuxième phase, l'amplitude des contractions est accrue, leur fréquence diminuée. L'arrêt cardiaque a lieu en systole ; il est précédé d'un resserrement systolique et d'un fort ralentissement. Le lavage au liquide de Ringer rétablit les mouvements après la mort apparente du cœur.

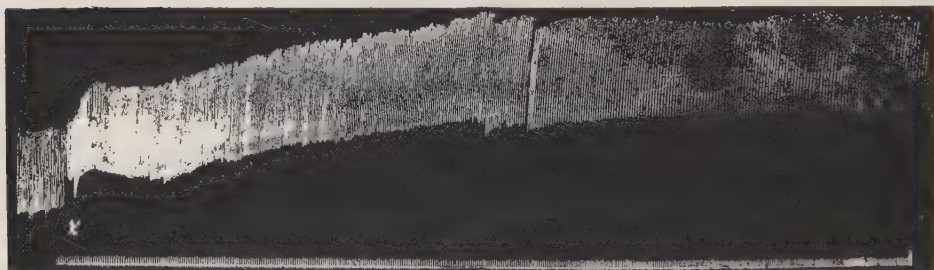


FIGURE X

Ventricule isolé d'escargot

De haut en bas. Ligne 1, tracé ventriculaire ; ligne 2, temps en secondes.

En x on remplace le liquide nourricier par un Ringer renfermant 1 p. 50.000 d'ouabaïne. On peut observer l'accélération initiale, les modifications du tonus cardiaque et le ralentissement progressif du rythme.

Ouabaïne à 1 p. 100.000. — Après remplacement du liquide de Ringer par le Ringer contenant l'ouabaïne, on observe les phénomènes suivants :

a) Dans la première phase, resserrement systolique du muscle cardiaque avec accélération.

b) Dans une deuxième phase, augmentation importante d'amplitude, ralentissement du rythme et retour du tonus à la normale.

c) Dans une troisième phase, diminution d'amplitude, tonus à nouveau modifié dans le sens d'une contracture systolique, ralentissement exagéré et arrêt en systole. Cet arrêt est réversible par lavage au Ringer.

L'intoxication du cœur d'escargot par l'ouabaïne se traduit donc par une atteinte musculaire directe déterminant d'importantes modifications dans le tonus cardiaque et cela quelles que soient les concentrations utilisées. Les perturbations du rythme observées avec des concentrations inférieures à 1/50.000 consistent en une accélération initiale de courte durée, un ralentissement qui semble être fonction de la plus grande force de contraction musculaire et une action inotrope positive marquée. L'arrêt cardiaque, qui a lieu en systole, est réversible par lavage au liquide de Ringer. On n'observe pas de rythme alternant.

2° Cœur isolé de grenouille.

En utilisant deux méthodes différentes (perfusion du cœur isolé et technique de Straub), on obtient avec les concentrations de liquide nourricier en toxique supérieures à 1/25.000, une intoxication très rapide qui ne présente pas de particularités intéressantes. La fixation du glucoside sur la fibre musculaire cardiaque de la grenouille n'est jamais irréversible aux concentrations utilisées (1 p. 10.000 à 1 p. 25.000).

Nous nous bornerons à décrire les intoxications obtenues avec deux concentrations différentes, qui permettent l'observation de phénomènes typiques.

Ouabaïne à 1 p. 25.000. — Après un temps de latence très court (deux à trois secondes), on observe parfois une accélération, puis une augmentation constante de l'amplitude des contractions. L'amplitude diminue à la fin de l'intoxication, le ralentissement s'exagère, le rythme devient irrégulier et une contracture systolique apparaît avant l'arrêt du cœur qui a lieu en systole et qui est réversible par lavage au liquide de Ringer.

Ouabaïne à 1 p. 100.000. — Les phénomènes sont assez peu différents de ceux observés avec la dilution précédente. Néanmoins l'action inotrope positive est plus marquée, le ralentissement plus précoce et plus important.

Dans l'action de l'ouabaïne sur le cœur isolé de grenouille, on peut donc distinguer :

1° Un temps de latence très court pendant lequel on observe parfois une accélération ;

2° Une période où apparaît d'abord une action inotrope positive sans changement appréciable du rythme, puis ensuite un ralentissement.

3° Une période toxique, caractérisée par une exagération du ralentissement, une contracture systolique du muscle, une diminution d'amplitude et souvent une dissociation auriculo-ventriculaire (les oreillettes se contractent un certain temps après l'arrêt fonctionnel du ventricule) et terminée par un arrêt systolique. La fixation de l'ouabaïne sur le muscle cardiaque de la grenouille n'est jamais définitive.

3° Cœur de chien.

a) Cœur de chien in situ :

Chien 23 (♀) : 3 k. 600. — Immédiatement après l'injection de 0 mg. 25 d'ouabaïne, on observe une augmentation d'amplitude des mouvements auriculaires, sans modification appréciable des mouvements ventriculaires et un ralentissement net du rythme. Une deuxième injection de 0 mg. 25 d'ouabaïne a pour effet de ralentir de façon plus marquée la fréquence du rythme et détermine une dissociation auriculo-ventriculaire avec arythmie ventriculaire et nombreuses extrasystoles. La mort survient par fibrillation après un long arrêt systolique.

Chien 24 (♂) : 8 k. 100. — L'injection de 0 mg. 5 d'ouabaïne produit une augmentation immédiate d'amplitude portant tant sur

l'oreillette que sur le ventricule, marquée surtout du côté de l'oreillette, avec changement dans le tonus cardiaque : cœur diminué de volume, contractions systoliques plus énergiques, ce qui se traduit graphiquement par une élévation de la limite inférieure du tracé, le rythme est en même temps ralenti, la pression artérielle légèrement augmentée, tout en présentant des oscillations plus importantes.

A cette première période succède une phase caractérisée par de brusques et considérables variations de pression (3 à 6 cm. Hg.), des troubles marqués du rythme cardiaque (arythmie, extrasystoles, bradycardie) et une dissociation atrio-ventriculaire (amplitude auriculaire en décroissance, à l'inverse de celle du ventricule). Le nombre des battements est passé de 10 au début de l'expérience à 3 par seconde. Une deuxième injection de 1/2 mg. de ouabaïne produit un bloc cardiaque ; l'oreillette fibrille, le ventricule très ralenti est irrégulier. La pression s'abaisse et le cœur s'arrête en diastole tout en restant un certain temps sensible à des excitations mécaniques ou électriques.

Chien 25 (♀) : 5 k. 400. — On injecte à l'animal 1 mg. d'ouabaïne : on observe un effet dépresseur cardiaque immédiat (baisse d'amplitude, ralentissement, tendance à l'arrêt diastolique) analogue à celui que produirait une excitation faradique du vague ; par contre, une hausse de pression. Après quelques secondes on peut noter une augmentation d'amplitude auriculo-ventriculaire avec bradycardie et une légère arythmie. La pression artérielle augmente toujours en présentant d'importantes oscillations (pression, 27 cm. Hg. ; pression initiale, 12 cm. Hg.) ; tachy-arythmie complète ; dissociation auriculaire et par intervalles blocage du cœur. Le cœur s'arrête en diastole et la pression tombe à zéro. Néanmoins le cœur, sous l'influence d'excitations mécaniques, peut reprendre quelques instants un rythme régulier tandis que la pression carotidienne remonte, puis fibrille.

Chien 26 (♀) : 5 k. 750. — Trente minutes après vagotomie bilatérale, on injecte 1 mg. d'ouabaïne, on obtient une diminution d'amplitude pendant quelque secondes, suivie d'une augmentation

d'amplitude, d'une hausse de pression et d'un faible ralentissement.

Dans une deuxième phase, on observe successivement une hausse considérable de pression (32 cm Hg.; pression initiale, 12 cm. Hg.), une amplitude auriculo-ventriculaire diminuée, des troubles du rythme (extrasystoles, plusieurs périodes d'arythmie rythmée) et une dissociation auriculo-ventriculaire sans bloc. La mort survient après fibrillation musculaire.

Chien 27 (♀) : 6 k. 900. — Trente minutes après vagotomie bilatérale, on injecte 0 mg. 25 d'ouabaïne. L'amplitude auriculo-ventriculaire augmente une minute après l'injection. La pression artérielle augmente sensiblement (1 cm. Hg.) et une légère bradycardie apparaît. On injecte à nouveau 0 mg. 25 d'ouabaïne qui provoque une diminution de l'amplitude auriculaire, s'accompagnant de nombreuses extrasystoles.

La pression est très augmentée (23 cm. Hg.; pression initiale, 14 cm. Hg.). Le tonus ventriculaire est profondément modifié. Le cœur s'arrête en diastole.

Chien 28 (♂) : 4 k. 900. — Trente minutes après la double vagotomie, on injecte 0 mg. 25 d'ouabaïne. On observe une augmentation d'amplitude portant surtout sur l'oreillette avec légère bradycardie et une hausse de pression de 2 cm. Hg. Pas de soulèvement systolique de l'oreillette.

Avec 0 mg. 25 d'ouabaïne on obtient une dissociation auriculo-ventriculaire, oreillette arythmique battant très faiblement. Tonus ventriculaire profondément modifié. Important ralentissement. Pression artérielle augmentée de plusieurs cm. Hg. avec d'importantes oscillations.

Une troisième injection de 0 mg. 25 accentue la bradycardie, détermine un blocage du cœur, puis une fibrillation ventriculaire

Chien 29 (♂) : 6 k. 900. — L'animal reçoit par voie intraveineuse 1 mg. d'atropine. On s'assure de la paralysie des vagues par excitation faradique du vague, et on injecte après quelques minutes 1/4 mg. d'ouabaïne, augmentation immédiate de l'amplitude auri-

culaire. Ralentissement important. La pression reste sensiblement constante. L'injection de 0 mg. 25 d'ouabaïne détermine des extrasystoles auriculaires, des modifications du tonus ventriculaire et une hausse de pression. Puis le rythme ventriculaire devient à son tour irrégulier. L'amplitude des mouvements décroît. Un bloc auriculo-ventriculaire apparaît. Une troisième injection de 0 mg. 25 arrête le cœur après fibrillation.

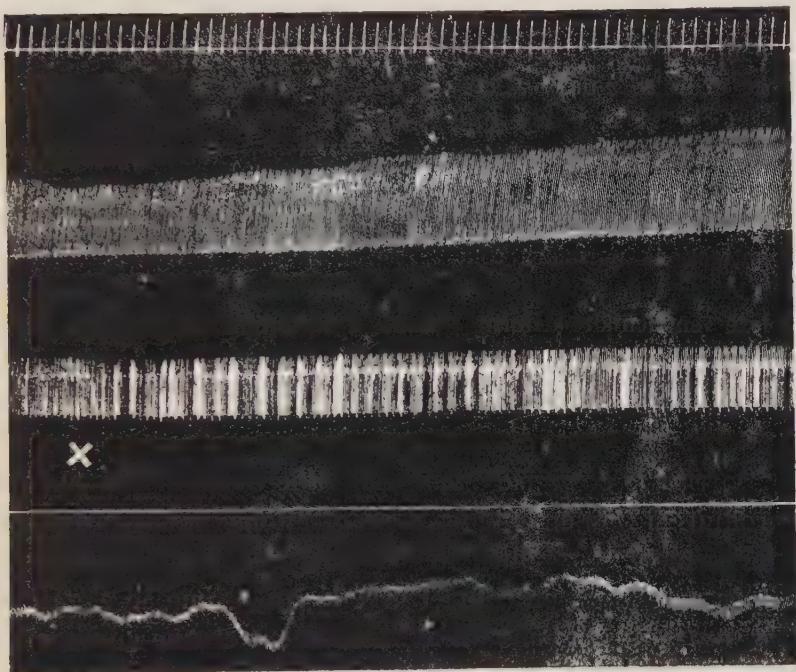


FIGURE XI

Cœur de chien in situ

Chien ♀ 3 k. 600, chloralosé.

De haut en bas. Ligne 1, temps en secondes ; lignes 2, tracé auriculaire ; ligne 3, tracé ventriculaire ; ligne 4, pression carotidienne. La ligne horizontale blanche indique un niveau de la pression carotidienne de 16 cm. de Hg.

En x on injecte dans la saphène 0 mg. 25 d'ouabaïne. On note l'augmentation immédiate de l'amplitude et le ralentissement.

Chien 30 (♀) : 6 k. 300. — Après administration de 1 mg. d'atropine pour s'assurer de la paralysie des vagues, on injecte 0 mg. 25

d'ouabaïne et on répète encore deux fois la même dose. On observe les mêmes phénomènes que dans l'expérience précédente.

b) *Electrocardiogramme de cœur de chien :*

Chien 31 (♂) : 4 k. 500. — L'examen du cœur normal montre une onde T très prononcée. Après l'injection de 0 mg. 25 de glucoside, on note l'apparition de séries de 5 à 7 complexes ventriculaires réguliers, suivies chacune d'une pause prolongée, coupée par endroits d'une onde P isolée ou d'une extrasystole avortée. Dans chaque série de complexe l'onde P, peu prononcée lors de la première contraction, augmente progressivement pour atteindre son maximum d'intensité à la dernière contraction de chaque série.

On observe ensuite un ralentissement notable avec arythmie, les contractions normales sont rares, intercalées entre des systoles, tantôt de type sinusal, tantôt de type ventriculaire, avec un complexe ventriculaire déformé, élargi et dédoublé.

4° *Discussion des résultats expérimentaux.*

A) *Sur le cœur isolé des poïkilothermes.* — L'ouabaïne produit, si l'on excepte les concentrations où elle provoque uniquement des phénomènes toxiques, immédiatement après qu'elle est en contact avec le cœur, une accélération de courte durée, puis un ralentissement et une augmentation d'amplitude et enfin dans une troisième phase des phénomènes toxiques ; contracture systolique progressive du muscle, exagération du ralentissement et diminution de l'amplitude des battements. Ce glucoside affecte le tonus musculaire pendant toute la durée de l'intoxication ; sous son influence on note tout d'abord un resserrement systolique ; à la phase d'action physiologique, le tonus revient à la normale et il est affecté à nouveau, au stade final de l'intoxication, dans le sens d'une contracture systolique du

muscle, stade qui se termine par un arrêt fonctionnel en systole. Dans tous les cas, cet arrêt est réversible au liquide de Ringer.

B) *Sur le cœur des mammifères.* — Les modifications du rythme et de l'amplitude des battements cardiaques des mammifères s'observent immédiatement après l'administration de l'ouabaïne : ce sont, dans une première phase, un ralentissement du rythme et une augmentation d'amplitude. Ces effets sont identiques, à l'intensité près, que l'on injecte des doses faibles (0 mg. 25) ou massives (0 mg. 5, 1 mg.) de glucoside. Précocement avec des fortes doses, tardivement avec les petites doses, on observe une deuxième phase dans l'intoxication du cœur ; les mouvements sont accélérés, et il apparaît fréquemment des dissociations auriculo-ventriculaires et de nombreuses extrasystoles, puis une diminution d'amplitude. Le cœur s'arrête en diastole après une fibrillation ventriculaire.

L'atropinisation de l'animal ou la vagotomie totale ne modifient pas la forme de ces phénomènes : néanmoins le ralentissement est moins important.

De ce qui précède il semble qu'on puisse conclure que les propriétés physiologiques de l'ouabaïne et de la K strophanthine amorphe sont sensiblement identiques. Ces deux glucosides nous paraissent devoir être considérés comme des poisons agissant directement sur la fibre musculaire cardiaque, sans que l'on puisse invoquer une activité importante s'exerçant par l'intermédiaire du parasymphatique. La plus grande partie de leurs effets subsistent après la suppression de cet appareil. Leurs effets inotropes positifs sont, sur le cœur d'escargot ou de grenouille, pour des dilutions comprises entre 1/50.000 et 1/100.000, beaucoup plus marqués que ceux observés avec des solutions

de même concentration en digitaline cristallisée ; le début de leur action est marqué par une accélération des battements cardiaques.

Leur action sur le système vasculaire se traduit dès le début par une augmentation continue de la pression carotidienne. La pression atteignant un maximum à la phase de tachyarythmie provoquée par ces poisons.

L'échantillon de K strophantine qui a servi à nos essais s'est montré plus toxique que l'ouabaïne utilisée, et semblait posséder une activité musculaire plus marquée que celle de cette dernière (accélération initiale et changements de tonus du cœur des poïkilothermes plus importants).

TROISIÈME PARTIE

Etude comparative des cardiotoniques envisagés avec la digitaline cristallisée

I. — Caractères de l'action pharmacodynamique de la digitaline

En raison de leur introduction plus ancienne dans la pratique médicale, la digitaline et les principes actifs plus ou moins définis, qui en ont été successivement retirés, ont été tout naturellement les premiers médicaments cardiotoniques soumis à l'investigation pharmacodynamique ; ils ont ainsi servi ultérieurement de terme de comparaison pour les divers médicaments digitaliques qui ont été successivement utilisés. Parmi les principes actifs de la digitale pourprée (*Digitalis purpurea*, Scrofulariacés), la digitaline cristallisée est le plus important et celui dont les effets physiologiques sont les plus nets, aussi c'est à ce glucoside que nous nous efforcerons de comparer l'activité des autres hétérosides étudiés, après avoir rappelé quelques-uns des points principaux de son action pharmacodynamique.

Depuis les travaux de Hans FISCHER, il y a lieu d'envisager dans l'étude pharmacodynamique de la digitaline deux problèmes distincts qui concernent, l'un la fixa-

tion du toxique sur la fibre cardiaque, l'autre les modifications qu'il apporte dans le fonctionnement du système cardio-vasculaire.

Pour ce qui est de la *fixation de la digitaline* sur le muscle cardiaque de la grenouille, H. FISCHER (53) distingue deux phases : l'une qui ne dure que quelques secondes seulement et pendant laquelle la fixation du glucoside sur le muscle n'est pas définitive, le toxique pouvant être enlevé par lavage avec le liquide de Ringer ; l'autre, qui comporte une fixation irréversible ; en effet, après un certain laps de temps, malgré des lavages répétés, le cœur présente toujours plus ou moins tardivement, suivant la dose fixée, les symptômes de l'intoxication digitalinique.

En ce qui concerne *les modifications du fonctionnement du système cardiovasculaire*, il convient d'envisager à la fois qualitativement et quantitativement l'action exercée par la digitaline sur le cœur isolé de grenouille, sur le cœur de chien et sur le système vasculaire, et aussi d'étudier de près dans ses modalités le mécanisme d'action du ralentissement produit par la digitaline et les autres glucosides tonicardiaques.

a) *Cœur isolé de grenouille*. — Sur le cœur isolé de grenouille, H. FISCHER distingue trois phases principales : 1° une courte période de latence qui s'étend depuis l'instant où le cœur est mis en contact avec la digitaline jusqu'au moment où ce dernier commence à réagir (10 à 60 secondes), pendant cette période on n'observe aucun phénomène objectif ; 2° une période d'action physiologique caractérisée par une augmentation de l'amplitude (action inotrope positive) et un ralentissement du rythme (action chronotrope négative) ; 3° une période toxique qui coïncide avec une augmentation de la tonicité et une diminution de

l'amplitude. Cette période se termine par un arrêt systolique définitif. Précisons que pendant les deux premières phases décrites ci-dessus, la digitaline n'affecte pas le tonus du muscle cardiaque des poïkilothermes ; celui-ci en effet n'est modifié que pendant la phase toxique caractérisée par la contracture du myocarde et une diminution progressive du volume du ventricule, jusqu'à l'arrêt systolique.

b) *Cœur de mammifère in situ*. — Sur le cœur de mammifère *in situ*, il est classique, depuis les travaux de CUSHNY (54), de distinguer dans l'action de la digitale deux périodes : l'une, qui correspond aux effets thérapeutiques, caractérisée par une augmentation d'amplitude et par un ralentissement du rythme ; l'autre, qui est la phase toxique, pendant laquelle le rythme cardiaque devient irrégulier et accéléré. De plus, l'observation électrocardiographique, soit chez l'homme soit chez l'animal soumis à l'action de la digitaline, montre deux modifications caractéristiques, à savoir, d'une part, un allongement de l'intervalle PR, ce qui décèle un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, et d'autre part, une inversion de l'onde T, dont on ne paraît pas avoir fourni une explication satisfaisante. Ces différents phénomènes demandent pour se manifester un temps de latence assez important et des doses de glucoside assez élevées. Nous avons signalé, en collaboration avec D. BROUN et V. BALACEANU (55), qu'il fallait injecter au minimum 2 mg. de digitaline pour obtenir, après un laps de temps de 5 à 10 minutes environ, des modifications nettes de l'amplitude et du rythme du cœur de chien pesant entre 6 à 10 kilos.

c) *Système vasculaire*. — Pour ce qui est du système vasculaire, il est classiquement connu que la digitale et

ses principes actifs produisent une vaso-constriction, ayant pour conséquence une augmentation de la pression sanguine, signalée pour la première fois en 1851 par TRAUBE. Néanmoins, cette élévation de pression n'est pas immédiate et, le plus souvent, on observe au début de l'action de la digitaline, une phase d'hypotension signalée par divers auteurs et notamment par SOLLMANN (56) et par nous-même. De plus, nous avons fréquemment observé que cette hypotension est très précoce, suivant presque immédiatement l'administration du toxique et qu'elle précède toujours le ralentissement digitalinique.

d) *Mécanisme de la bradycardie digitalinique.* — Comme tous les autres glucosides cardiotoniques, dont c'est là le principal caractère commun, la digitaline produit, au premier stade de son action cardiaque, un ralentissement qui est incontestablement dû à une action vagale ⁽¹⁾, car il disparaît après section des pneumogastriques (TRAUBE, 1863) ou après atropinisation.

Le mécanisme de cette excitation vagale a été discuté par de très nombreux auteurs. On a très longtemps admis et tout récemment encore, de BECCO (57), que cette bradycardie est due à une excitation directe du centre du vague ; J.-F. et C. HEYMANS (58) ont définitivement écarté cette explication, en montrant que sur le tronc d'un chien dont la tête isolée n'a conservé comme connexion que le vague dépresseur, l'irrigation de cette tête par un chien perfuseur digitalinisé ou strophanthinisé, ne produit au-

(1) A côté de cette excitation vagale la bradycardie peut avoir pour cause une diminution de la conductibilité du faisceau de His, se manifestant plus ou moins tardivement suivant la dose ou l'état fonctionnel du cœur (action dromotrope négative). On peut également envisager une diminution de l'excitabilité sinusale à un stade plus avancé (action bathmotrope négative).

cune bradycardie quand les deux sinus carotidiens de cette tête sont innervés et malgré que le centre soit intact. Les mêmes auteurs ont vu qu'on arrive, avec un chien perfuseur ouabaïnisé, à provoquer ou supprimer à volonté la bradycardie sur le tronc appartenant à la tête perfusée en irrigant cette tête alternativement par l'une ou par l'autre des carotides, l'une étant intacte (bradycardie), l'autre ayant son sinus innervé (arrêt de la bradycardie).

L'hypothèse d'une excitation digitalinique du centre du vague étant ainsi exclue, il ne reste que deux possibilités, soit augmentation ⁽¹⁾ de l'excitabilité périphérique du cœur, soit excitation du sinus carotidien qui peut, elle-même, être primaire ou secondaire suivant que la digitaline agirait directement sur le sinus ou l'influencerait indirectement par élévation de la pression carotidienne. L'augmentation de l'excitabilité périphérique du cœur par la digitaline, rendant celui-ci plus sensible au tonus vagal, a été démontrée par divers auteurs et particulièrement par HENRIJEAN et HONORÉ (59) ; elle a été à nouveau mise en évidence par C. HEYMANS pour l'ouabaïne. Quant à l'excitation du sinus carotidien, C. HEYMANS a montré qu'elle n'était pas directe, car l'application de la digitaline sur le sinus normalement innervé ne produit pas de bradycardie. C. HEYMANS a été ainsi conduit à supposer que l'on pourrait invoquer l'hypertension digitalinique comme autre cause de la bradycardie. Mais, peut-on soutenir que cette cause entre réellement en jeu au stade primaire de l'action digitalinique alors que le ralentissement est accompagné et même précédé le plus souvent d'hypotension. Sans doute,

(1) L'excitation directe du vague intracardiaque doit être exclue, puisque sur le cœur isolé de mammifère la digitaline est sans action bradycardique.

C. HEYMANS (60) admet que la tendance à l'hypertension peut provoquer des phénomènes réflexes compensateurs susceptibles d'empêcher la pression de s'élever et pouvant même provoquer de l'hypotension. C'est là, à notre sens, un véritable cercle vicieux et nous estimons que le ralentissement et l'hypotension digitalinique du début sont deux phénomènes distincts ne présentant pas de relations nécessaires et évidentes, ce qui permet par conséquent de distinguer la digitaline des autres glucosides cardiotoniques dont nous allons maintenant aborder l'étude.

II. — Convallamarine et cymarine

L'étude expérimentale des glucosides cardiotoniques du muguet et de l'Apocynum Cannabinum nous a montré que ces deux substances présentent, à peu de différence près, des propriétés pharmacodynamiques essentielles de la digitaline cristallisée.

1° En ce qui concerne la *fixation de ces glucosides* sur la fibre cardiaque, celle-ci est très rapide comme dans le cas de la digitaline mais toujours réversible, même après l'arrêt cardiaque.

2° Pour ce qui est des *modifications du fonctionnement du système cardiovasculaire* sous l'influence de ces deux glucosides, on peut faire les constatations suivantes :

a) Sur le cœur isolé des poïkilothermes, on retrouve les trois périodes d'action décrites par H. FISCHER pour la digitaline cristallisée ; toutefois le temps de latence est moins important que pour cette dernière (5 à 40 secondes environ) ; de plus, le tonus musculaire n'est affecté qu'à la phase terminale de l'intoxication.

b) Sur le cœur de chien *in situ*, on peut également distinguer comme dans le cas de la digitaline, deux phases caractérisées également par les mêmes phénomènes: action inotrope positive et chronotrope négative ; nous noterons cependant que cette dernière n'est jamais très importante pour la convallamarine. Quant à la vitesse d'apparition des effets, elle est très grande pour la cymarine, moins marquée dans le cas de la convallamarine. Tandis qu'avec la cymarine ces divers phénomènes s'observent déjà après l'administration de doses peu élevées (0 mg. 1 à 0 mg. 25), ils exigent avec la convallamarine des doses d'environ 1 mg.

c) Quant aux modifications de la pression artérielle sous l'influence de ces deux glucosides, elles sont semblables à celles que l'on observe avec la digitaline ; le plus souvent, ces produits provoquent immédiatement après leur administration une hypotension, suivie d'une hypertension atteignant son maximum au début de la phase toxique.

d) Pour ce qui est du mécanisme d'action de ces deux glucosides, on doit conclure que la cymarine se comporte sensiblement de la même façon que la digitaline, ses effets ne persistant pas après atropinisation ou double vagotomie. Quant à la convallamarine, on constate que la suppression de l'appareil cardio-inhibiteur ne laisse persister que partie de ses effets bradycardiques, aussi croyons-nous qu'il faut lui reconnaître une action à la fois musculaire et nerveuse.

III. — Ouabaïne et K strophantine

L'ouabaïne et la strophantine K amorphe présentent, du moins à la phase primaire de leur action, les mêmes caractéristiques que la digitaline et les glucosides examinés

ci-dessus, à savoir des actions inotrope positive et chronotrope négative ; cependant un certain nombre de caractères différentiels importants doivent être notés.

1° En ce qui concerne la fixation de ces glucosides sur la fibre musculaire cardiaque, on constate que celle-ci est extrêmement rapide, sans qu'on puisse expérimentalement prouver qu'elle soit plus précoce que celle de la digitaline. En tous cas, à l'inverse de cette dernière substance, la fixation des glucosides strophanthiques est toujours réversible.

2° Pour ce qui est des modifications du fonctionnement cardio-vasculaire, on observe également des différences importantes entre l'action de la digitaline et des strophanthiques.

a) Sur le cœur isolé de grenouille et d'escargot, le temps de latence est très réduit (1 à 5 secondes), parfois on observe une accélération initiale de courte durée, puis une augmentation d'amplitude et du ralentissement ; enfin le tonus musculaire est affecté pendant toute la durée de l'intoxication, tantôt dans le sens d'une contracture, tantôt dans le sens d'un relâchement musculaire (voir tracés).

b) Sur le cœur de mammifère *in situ*, les modifications observées pendant la phase primaire de l'action strophanthique consistent en un ralentissement, une augmentation de l'amplitude et un allongement de l'intervalle PR. observé à l'électrocardiogramme ; toutefois on ne peut obtenir avec autant de netteté que dans le cas de la digitaline une inversion de l'onde T : celle-ci se révèle le plus souvent simplement étalée. D'autre part, si on envisage la rapidité avec laquelle apparaissent les modifications du rythme, on peut sur nos tracés remarquer que dès l'injection d'un des deux glucosides considérés, on voit apparaître de la bradycardie et une augmentation d'amplitude, alors que,

comme il a été rappelé plus haut, plusieurs minutes sont nécessaires pour observer ces mêmes phénomènes avec la digitaline. D'autre part, au point de vue quantitatif il suffit de 0 mg. 25 d'un de ces glucosides pour obtenir des modifications nettes des tracés alors qu'il faut, pour avoir les mêmes effets, une dose de 2 mg. environ de digitaline cristallisée. Ces différences sont également très nettes quand on envisage certaines expériences de détermination de toxicité effectuées par Jeanne LÉVY et R. CAHEN (1).

c) Sur le système vasculaire, on n'observe jamais au début de l'action des glucosides strophantiques, l'hypotension que provoque la digitaline, presque dès le début il y a une action vaso-constrictrice avec hypertension progressive atteignant leur maximum à la phase toxique.

d) Pour ce qui est du mécanisme d'action de ces glucosides, il nous semble particulièrement important de signaler, ainsi que le montrent nos expériences rapportées dans la deuxième partie de ce travail, que la suppression de l'appareil cardio-modérateur, pratiquée avant l'expérience, soit par atropinisation, soit par double vagotomie, n'influence que faiblement l'action inotrope positive et chronotrope négative de l'ouabaïne et la strophantine amorphe K. Aussi croyons-nous que ces glucosides exercent leur action pour la plus grande part sur la fibre musculaire cardiaque elle-même.

(1) Ces auteurs, déterminant sur le chien la toxicité des glucosides digitaliques par la méthode de perfusion lente en un temps limité, ont pu montrer que si l'on prend pour unité la toxicité de l'ouabaïne, celle de la digitaline pour le même temps est exprimée par le chiffre 0,1. Cette toxicité relativement faible de la digitaline, qui est d'ailleurs en désaccord avec la clinique, nous paraît devoir être expliquée par la vitesse d'action plus grande des glucosides strophantiques et peut-être aussi par la plus grande rapidité de leur fixation.

En nous basant sur les diverses constatations que nous avons pu faire au cours de ce travail, concernant les divers points suivants : d'une part, la vitesse de fixation des glucosides sur la fibre musculaire cardiaque, la réversibilité de cette fixation, la rapidité d'apparition des effets pharmacodynamiques caractéristiques de ces différentes substances : d'autre part, les modifications cardio-vasculaires après suppression de l'appareil modérateur cardiaque ainsi que l'atteinte du tonus du muscle cardiaque des poïkilothermes, il semble que, d'après les différences importantes existant entre les mécanismes d'action des divers glucosides étudiés, on puisse classer ces glucosides en trois groupes distincts.

I. — *Groupe digitalinique.* — Ce groupe, représenté uniquement par la digitaline, possède les caractéristiques suivantes : 1° Fixation très rapide devenant en peu de temps irréversible. 2° Effets apparaissant après un temps de latence plus ou moins marqué suivant la voie d'introduction, la dose employée et l'appareil envisagé. 3° Phase primaire comportant : a) augmentation d'amplitude, bradycardie et hypotension, suivie elle-même d'une hausse de la pression sanguine, bradycardie et augmentation d'amplitude étant supprimées par la section des vagues; b) allongement de l'intervalle PR et inversion de l'onde T de l'électrocardiogramme. 4° Phase secondaire avec tachyarythmie et hypertension précédant toujours la tachyarythmie, enfin modification du tonus musculaire et arrêt systolique chez les poïkilothermes.

II. — *Groupe strophantique.* — Ce groupe comprend parmi les glucosides étudiés par nous, l'ouabaïne, la strophantine K amorphe et sa portion soluble dans l'eau.

Ces glucosides présentent les caractéristiques suivantes : Fixation très rapide, mais toujours réversible. 2° Effets pharmacodynamiques très précoces. 3° Phase primaire comportant : a) augmentation d'amplitude et bradycardie, celles-ci n'étant que partiellement influencées par la section des vagues, ce qui démontre la part importante de l'action musculaire ; b) hypertension non précédée d'hypotension ; c) allongement de l'intervalle PR et étalement de l'onde T de l'électrocardiogramme. 4° Phase secondaire avec hypertension, modification du tonus musculaire et arrêt systolique chez les poïkilothermes.

III. — *Groupe intermédiaire.* — Nous rangeons dans ce groupe la cymarine, la convallamarine et la fraction soluble dans le chloroforme contenue dans la strophantine K amorphe. Ces glucosides présentent les caractéristiques suivantes : 1° Fixation très rapide mais toujours réversible, même après l'arrêt systolique. 2° Effets pharmacodynamiques très précoces. 3° Phase primaire comportant : a) augmentation d'amplitude et bradycardie, toutes deux étant presque complètement supprimées par la section des vagues ; b) hypertension précédée d'hypotension ; c) allongement de l'intervalle PR de l'électrocardiogramme et inversion de l'onde T. 4° Phase secondaire avec tachyarythmie, hypertension et aussi, en ce qui concerne le cœur des poïkilothermes, avec modification du tonus, celui-ci n'étant affecté qu'à la période terminale de l'intoxication.

Les glucosides qui appartiennent à ce groupe sont intermédiaires entre la digitaline et les glucosides strophantiques. Néanmoins on peut les placer, tout au moins en ce qui concerne le mécanisme de leur action, plus près de la digitaline que des glucosides strophantiques.

Conclusions

Ce travail comprend une étude pharmacodynamique comparée et un essai de classement, par rapport à la digitaline, de quelques glucosides appartenant au groupe des digitaliques : la convallamarine, la cymarine, l'ouabaïne, la strophantine K amorphe, ainsi que les deux constituants de celle-ci, l'un cristallisé l'autre amorphe, qu'on peut isoler en soumettant cette strophantine, suivant la méthode de JACOBS et HOFFMANN, à l'action d'un mélange eau et chloroforme.

I. — *Etude pharmacodynamique.*

1° La *convallamarine* produit sur le muscle cardiaque des effets digitaliques typiques qui apparaissent après une très courte période de latence. Sa fixation est réversible et son action est mixte, à la fois musculaire et vagale.

2° La *cymarine* possède sur le système cardio-vasculaire une action tout à fait comparable à celle de la digitaline ; elle ne se différencie de cette dernière que par une fixation toujours réversible et par la précocité de ses effets.

3° L'*ouabaïne* et la *strophantine K* amorphe possèdent, à la toxicité près, des propriétés pharmacodynamiques identiques. Leur fixation sur la fibre cardiaque est très rapide et toujours réversible ; quant à leur action cardiaque, elle s'exerce directement sur le myocarde dont ces glucosides affectent surtout le tonus, sans atteinte notable du système

cardio-inhibiteur. Enfin leur action hypertensive est immédiate.

4° Le glucoside cristallisé soluble dans le chloroforme, extrait par nous de la strophantine K amorphe, exerce sur le cœur isolé de l'escargot des effets identiques à ceux produits par la cymarine aux mêmes concentrations. Quant au glucoside amorphe, insoluble dans le chloroforme, il affecte le tonus du ventricule isolé de l'escargot, augmente son amplitude et ralentit son rythme.

II. — Essai de classement des glucosides digitaliques.

A côté de leurs principaux caractères communs (fixation rapide sur la fibre cardiaque, bradycardie initiale, augmentation d'amplitude des contractions), la digitaline et les glucosides étudiés ci-dessus présentent quelques caractères différentiels, fixation réversible ou non, apparition plus ou moins tardive des effets pharmacodynamiques, hypotension précédant ou non l'hypertension, permettant de les diviser en trois groupes. Ces groupes sont les suivants :

1° *Groupe digitalinique* (digitaline), dont les caractères essentiels sont : fixation rapidement irréversible ; bradycardie d'origine vagale par sensibilisation des terminaisons du système cardio-inhibiteur ; action sur la conductibilité du faisceau de Hiss, hypertension précédée le plus souvent d'une période d'hypotension.

2° *Groupe strophantique* (ouabaïne, strophantine K amorphe et sa portion soluble dans l'eau), se caractérisant par leur fixation toujours réversible sur le myocarde, leur action cardiaque de nature musculaire et enfin leur action hypertensive non précédée d'hypotension.

3° *Groupe intermédiaire* (convallamarine, cymarine et

la partie soluble dans le chloroforme de la strophantine K amorphe), qu'on peut considérer comme un groupe de transition et dont les caractères sont : fixation réversible, apparition précoce des effets cardiaques et hypotension initiale précédant l'hypertension classique.

Vu :

LE DOYEN,

P. GUÉRIN.

Vu :

LE PRÉSIDENT,

A. GORIS.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLETY.

Bibliographie

- 47 ACKERMANN. — *Berl. Klin. Woch.*, 1872, n° 3.
8 ARNAUD. — *C. R. Ac. Sc.*, 1888, CVII, 179.
49 BECCO. — *Rev. Belge des Sc. Méd.*, 1931, III, 373.
57 BECCO. — *Rev. Belge des Sc. Méd.*, 1931, III, 373.
35 BECCO et DOSSIN. — *Arch. Inter. Pharm. et Ther.*,
1921, XXV, 225.
46 BLUMENEAU. — *Wratchs*, n° 1, 1889.
22 BOGOJALEWSKY. — *Deut. med. Woch.*, 1880, p. 599.
12 BRAUS et CLOSSON. — *Arch. Pharm.*, 1914, 252, 294.
55 BROWN, BEAUNE et BALACEANU. — *Bull. Soc. Ther.*,
1932, XXXVI, 211.
24 BUSTAMENTE. — *Nouveaux remèdes*, 1895, XI, 191.
14 CATILLON. — *Bull. Soc. Ther.*, 1887, XIV, 217.
25 CONSTANTIN (Paul). — *C. R. Congrès intern. Ther.*,
Paris, 1889, 168.
27 COZE et SIMON. — *Bull. gén. Ther.*, 1883, CV, p. 489.
54 CUSHNY. — *Journ. exp. Méd.*, 1897, XI, 233.
29 DELAS. — *Bull. Soc. d'Histoire naturelle de Toulouse*.
1926, LIV, 49.
18 FINNEMORE. — *Proc. Chem. Soc. London*, 1909,
XXV, 77.
53 FISCHER. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928,
CXXX, 111.
5 FRASER. — *Comm. Soc. royale d'Edimbourg*, 1869.
7 — *Pharm. Journ. and Trans.*, 1887, XVIII, 69.
43 — *Trans. Roy. Soc. Edinbourg*, 1896, n° 21.

- 32 FROMHERZ et WELSCH. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, CLXI, 306.
- 33 GAUTHELET. — *Eléments de technique physiologique*, Masson, Paris, 1932.
- 45 GLEY et LAPICQUE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1887, 421.
- 17 GORIS et VISCHNIAC. — *B. S. P.*, 1912, XIX, 551.
- 37 GOTTLIEB et MAGNUS. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1903, II, 30.
- 48 GREEN et PEELER. — *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1915, VII, 591.
- 41 HAYNES. — *Biochemical Journ.*, 1906, I, 62.
- 13 HEFTER et SACHS. — *Bioch. Zeit.*, 1912, XL, 83.
- 59 HENRIJEAN et HONORÉ. — *Mém. Acad. Méd. Belge*, 1909, XXIII, 363.
- 52 HERING. — *Zeitsch. f. Kreislaufforsch.*, 1930, XXII, 287.
- 36 HEYMANS (J. et C.). — *Journ. Pharm. and Therap.*, 1926, XXIX, 203.
- 58 HEYMANS (C.). — *Le sinus carotidien*, O. Doin, Paris, 1933.
- 60 HEYMANS (C.), BOUCKAERT et RÉGNIERS. — *Arch. Inter. Pharm. et Thér.*, 1933, XLIV, 31.
- 34 IMPENS. — *Arch. d. Ges. Physiol.*, 1913, CLIII, 239.
- 16 JACOBS et HOFFMANN — *Journ. of Biol. Chem.*, 1926, LCVII, 609.
- 21 — *Journ. of Biol. Chem.*, 1926, LXIX, 153.
- 23 JANOWSKI. — *Nouveaux remèdes*, 1898, XIV, 142.
- 40 KARKOWSKI. — *Arch. Intern. Pharm. et Thér.*, 1905, XV, 21.
- 4 KARRER. — *Helv. Chem. Ach.*, 1929, XII, 506.
- 51 KOCHMANN. — *Arch. Intern. Pharm. et Thér.*, 1906, XVI, 221.

- 30 LAUBRY et ROUTIER. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1928, p. 1207.
- 31 LAIGNEL-LAVASTINE et GEORGE. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, XLIV, p. 765.
- 10 LÉVY (Jeanne) et CAHEN. — *B. S. P.*, 1930, XXXVIII, 23-37, 85-108.
- 38 LOEB. — *Arch. exp. Path. und Pharm.*, 1903, II, 65.
- 2 MARME. — *Ges. d. Wiss. Goettingen*, 1867.
- 50 MEYER. — *Unsters. Phys. Lab. zur Hochsch.*, 1889.
- 19 MOORE. — *Journ. Chem. Soc. London*, 1909, XXV, 77.
- 42 PELIKAN. — *C. R. Ac. Sc.*, 1865, LX, 1209.
- 6 POLAILLON et CARVILLE. — *Arch. Phys. Norm. et Path.*, 1872, 680-709.
- 44 — *Arch. Phys. Norm. et Path.*, 1872, 680.
- 28 POUCHET et CHEVALLIER. — *Bull. Soc. Thér.*, 1903, VIII, p. 303.
- 39 SANTESSON. — *Pharm. Arch. j. Phys.*, 1905, XVIII, 389, 413.
- 11 SCHWARTZ, HANN et KEENAN. — *Journ. of Pharm. and Exp. Ther.*, 1929, XXXVI, 481.
- 56 SOLLMAN. — *Manual of Pharmacology*, 1932, Saunders, Philadelphie.
- 26 SÉE. — *Bull. Gén. Thér.*, 1882, CIII, p. 49.
- 3 TANRET. — *J. P. C.*, 1882, VI, 355.
- 15 THOMS. — *Ber. C. of Pharm. Gen.*, 1904, XIV, p. 104.
- 9 TIFFENEAU. — *B. S. P.*, 1922, XXIX, p. 68, 123, 184, 244.
- 1 WALZ. — *Jahr., Ch.*, 1858, p. 518.
- 20 WINDAUS. — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1928, LXXXV, 252.
- *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1823, XXXVI, 2004.
- NACHR. — *Ges. Wiss. Z. Goettingen*, 1928 (65-67), 422-426.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES	13
Glucosides du Muguet.....	13
Glucosides des Apocynacées.....	15

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES GLUCOSIDES CARDIOTO- NIQUES.	
---	--

CHAPITRE I. — CONVALLAMARINE	25
ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CONVALLAMARINE.....	28
1° Cœur isolé d'escargot.....	48
2° Cœur isolé de grenouille.....	29
3° Cœur de chien	32
4° Pression artérielle	36
5° Discussion des résultats expérimentaux.....	37
CHAPITRE II. — CYMARINE.....	38
ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CYMARINE.....	40
1° Cœur isolé d'escargot.....	40
2° Cœur isolé de grenouille.....	42
3° Cœur de chien	44
4° Pression artérielle	48
5° Discussion des résultats expérimentaux.....	49

CHAPITRE III. — K. STROPHANTINE AMORPHE.....	51
ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA K. STROPHANTINE AMORPHE	53
1° <i>Cœur isolé d'escargot</i>	53
K. Strophantine α	55
K. Strophantine β	56
2° <i>Cœur isolé de grenouille</i>	57
3° <i>Cœur de chien</i>	58
4° <i>Discussion des résultats expérimentaux</i>	60
 CHAPITRE IV. — OUABAIN (Etude expérimentale).....	63
1° <i>Cœur isolé d'escargot</i>	63
2° <i>Cœur isolé de grenouille</i>	65
3° <i>Cœur de chien</i>	66
4° <i>Discussion des résultats expérimentaux</i>	
 TROISIEME PARTIE	
ETUDE COMPARATIVE DES CARDIOTONIQUES ENVISAGÉS AVEC LA DIGI- TALINE CRISTALLISÉE	73
 I. — Caractères de l'action pharmacodynamique de la digitaline	73
II. — Convallamarine et cymarine	78
III. — Ouabaïne et Strophantine K.....	79
 CONCLUSIONS	85
 BIBLIOGRAPHIE	89

TABLE DES FIGURES

FIGURE I. — Action de la Convallamarine sur le cœur perfusé de grenouille.....	30
II. — Action de la Convallamarine sur le cœur isolé de grenouille en canule de Straub.....	31
III. — Action de la Cymarine sur le ventricule isolé d'escargot	41
IV. — Action de la Cymarine sur le cœur isolé de grenouille en canule de Straub.....	43
V. — Action de la Cymarine sur le cœur perfusé de grenouille	43
VI. — Action de la Cymarine sur le cœur de chien in situ.....	46
VII. — Action de la K strophantine amorphe sur le ventricule isolé d'escargot.....	54
VIII. — Action de la K strophantine β sur le ventricule isolé d'escargot.....	56
IX. — Action de la K strophantine amorphe sur le cœur de grenouille isolé en canule de Straub.	58
X. — Action de l'Ouabaïne sur le ventricule isolé d'escargot	64
XI. — Action de l'Ouabaïne sur le cœur de chien in situ	69



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



